ÉBAUCHE POUR
COMMENTAIRES DU PUBLIC

DRAFT FOR
PUBLIC COMMENTS

Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)

LISTE DES SUBSTANCES D'INTÉRÊT PRIORITAIRE

RAPPORT D'ÉVALUATION

N,N-DIMÉTHYLFORMAMIDE

Environnement Canada
Santé Canada

Juin 2000

101-01918/

TABLE DES MATIÈRES

SYNOPSIS 9

1.0 INTRODUCTION 11

2.0 RÉSUMÉ DE L'INFORMATION ESSENTIELLE À L'ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 1999 15

2.1 IDENTITÉ ET PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES 15
2.2 CARACTÉRISATION DE LA PÉNÉTRATION DANS L'ENVIRONNEMENT 15
2.2.1 Production, importation, exportation et utilisations 15
2.2.2 Sources et rejets 16
2.2.2.1 Sources naturelles 16
2.2.2.2 Sources anthropiques 16
2.3 CARACTÉRISATION DE L'EXPOSITION 17
2.3.1 Devenir dans l'environnement 17
2.3.1.1 Atmosphère 18
2.3.1.2 Eau de surface et sédiments 19
2.3.1.3 Sols et eau souterraine 19
2.3.1.4 Distribution dans l'environnement 20
2.3.2 Concentrations dans l'environnement 21
2.3.2.1 Air ambiant 21
2.3.2.2 Eau de surface et sédiments 22
2.3.2.3 Sols et eau souterraine 22
2.3.2.4 Eau potable 23
2.3.2.5 Aliments 23
2.3.2.6 Produits de consommation 23
2.3.2.7 Étude dans plusieurs milieux 23
2.4 CARACTÉRISATION DES EFFETS 23
2.4.1 Écotoxicologie 23
2.4.1.1 Organismes aquatiques 24
2.4.1.2 Organismes terrestres 25
2.4.2 Effets atmosphériques abiotiques 25
2.4.3 Animaux expérimentaux et in vitro 26
2.4.3.1 Toxicité aiguë 26
2.4.3.2 Irritation et sensibilisation 27
2.4.3.3 Toxicité à court terme et toxicité subchronique 27
2.4.3.3.1 Inhalation 27
2.4.3.3.3 Ingestion 29
2.4.3.4 Toxicité chronique et carcérogénicité 30
2.4.3.4.1 Inhalation 30
2.4.3.4.2 Ingestion 31
2.4.3.5 Génotoxicité 31
2.4.3.6 Toxicité pour la reproduction et le développement 33
2.4.3.6.1 Toxicité pour la reproduction 33
2.4.3.6.2 Toxicité pour le développement 34
2.4.3.7 Effets neurologiques 34
2.4.3.8 Immunotoxicité 35
2.4.3.9 Toxicocinétique et métabolisme 35
2.4.4 Humains 36
2.4.4.1 Cancer 36
2.4.4.2 Effets sur le foie 38
2.4.4.3 Effets cardiaques 41
2.4.4.4 Génotoxicité 42

3.0 ÉVALUATION PROPOSÉE DU CARACTÈRE "TOXIQUE" AU SENS DE LA LCPE 1999 44

3.1 LCPE 1999, 64A) : ENVIRONNEMENT 44
3.1.1 Paramètres de l'évaluation en milieu terrestre *44*
3.1.2 Caractérisation du risque environnemental *45*
3.1.2.1 Organismes terrestres 45
3.1.2.2 Sources d'incertitude 46
3.2 LCPE 1999, 64B) : ENVIRONNEMENT ESSENTIEL POUR LA VIE 47
3.3 LCPE 1999, 64C) : SANTÉ HUMAINE 47
3.3.1 Calcul de l'exposition de la population *47*
3.3.2 Caractérisation du risque *48*
3.3.2.1 Effets sur les humains 48
3.3.2.2 Effets sur les animaux expérimentaux 48
3.3.3 Analyse de la relation dose-effet *49*
3.3.3.1 Humains 49
3.3.3.2 Animaux expérimentaux 51
3.3.4 Caractérisation du risque pour la santé humaine *53*
3.3.5 Incertitude et degré de confiance liés à la caractérisation du risque pour la santé humaine *54*
3.4 CONCLUSIONS PROPOSÉES 54
3.5 CONSIDÉRATIONS RELATIVES AU SUIVI (MESURES À PRENDRE) 54

4.0 RÉFÉRENCES 56

ANNEXE A : STRATÉGIES DE RECHERCHE UTILISÉES POUR RELEVER LES DONNÉES PERTINENTES 78

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Propriétés physiques et chimiques du DMF 80

Tableau 2. Toxicité du DMF pour divers organismes 83

Tableau 3. Concentrations avec effet observé et concentrations admissibles pour le DMF, exposition par inhalation 85

Tableau 4. Concentrations avec effet observé et concentrations admissibles pour le DMF, exposition par ingestion 90

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Structure chimique et identité du N,N-diméthylformamide (DMF) 81

Figure 2. Biotransformation du DMF 82

LISTE DES ACRONYMES ET DES ABRÉVIATIONS

AC	aberration chromosomique
ACN	acrylonitrile
ALT	alanine-aminotransférase
AMCC	N-acétyl-S-(N-méthylcarbamoyl)-cystéine
AST	aspartate-aminotransférase
CA	concentration admissible
CA_{05}	concentration provoquant une augmentation de 5 % de l'incidence par rapport au taux de réponse de fond
CAI_{05}	limite inférieure de l'intervalle de confiance de 95 % de la CA_{05}
CAS	chemical Abstracts Service
CE_{50}	concentration efficace médiane
CFC	chlorofluorocarbure
CI_{50}	concentration inhibitrice médiane
CL_{50}	concentration létale médiane
CMENO	concentration minimale avec effet nocif observé
CMEO	concentration minimale avec effet observé
COV	composé organique volatil
CSENO	concentration (maximale) sans effet nocif observé
CSEO	concentration (maximale) sans effet observé
CT	concentration tolérable
DL_{50}	dose létale médiane
DMF	N,N-diméthylformamide
ECG	électrocardiogramme
ECS	échange de chromatides soeurs
Gamma-GT	gamma-glutamyl-transpeptidase
GOTS	glutamate-oxaloacétate-transaminase sérique
GPTS	glutamate-pyruvate-transaminase sérique
HMMF	N-(hydroxyméthyl)-N-méthylformamide
IC	intervalle de confiance
K_{ce}	coefficient de partage entre le carbone organique et l'eau
kg-m.c.	kilogramme de masse corporelle
K_{oe}	coefficient de partage entre l'octanol et l'eau
K_{ss}	coefficient de sorption du sol
LCPE	*Loi canadienne sur la protection de l'environnement*
LCPE 1999	*Loi canadienne sur la protection de l'environnement, 1999*
LSIP	liste des substances d'intérêt prioritaire
MPT	moyenne pondérée sur le temps
NMF	N-méthylformamide
OHC	ovaires de hamster chinois
PA	phosphatase alcaline
PCOP	potentiel de création d'ozone photochimique
PDO	potentiel de destruction de l'ozone
PRP	potentiel de réchauffement planétaire
PVC	chlorure de polyvinyle

TIN	taux d'incidence normalisé
UDS	synthèse d'ADN non programmée
VCT	valeur critique de la toxicité
VEE	valeur estimée de l'exposition
VESEO	valeur estimée sans effet observé

SYNOPSIS

Le N,N-diméthylformamide (DMF) est un liquide incolore à la température ambiante, très soluble dans l'eau et à faible tension de vapeur.

La production canadienne estimée est inférieure à 10 000 t par année. Les volumes produits ou importés au Canada sont principalement réexportés par la suite, et la demande totale intérieure est de l'ordre de moins de 1 000 t par année. Le secteur des hydrocarbures et de la pétrochimie a utilisé 22 % de la quantité totale consommée au Canada en 1996, principalement pour la séparation des flux gazeux. La même année, la préparation de pesticides comptait pour environ 66 % du DMF déclaré au Canada. Ces utilisations du DMF sont réglementées en vertu de la *Loi sur les pesticides*.

Il semble que les rejets industriels dans l'atmosphère constituent la principale voie d'entrée du DMF dans l'environnement au Canada. En 1996, les rejets signalés de cette substance dans l'environnement en provenance de diverses sources industrielles ont totalisé environ 16 t, dont 15 t dans l'atmosphère et moins d'une tonne rejetée directement dans l'eau de surface. Les informations disponibles portent à croire que les déversements de DMF survenant pendant l'utilisation, l'entreposage et le transport de cette substance ne constituent pas une voie d'entrée importante dans l'environnement.

Étant donné la solubilité complète du DMF dans l'eau, on peut s'attendre au transfert d'une certaine quantité de cette substance de l'air à l'eau de surface ou au sol (eau interstitielle) lors des précipitations. On estime à quelques jours le temps requis pour la photooxydation atmosphérique. Les rejets dans l'eau ou dans le sol devraient subir une biodégradation relativement rapide (demi-vie de 18 à 36 heures). On s'attend à une incidence minimale de la dégradation abiotique et de la sorption dans le sol.

On n'a relevé aucune donnée sur les concentrations du DMF présentes dans l'air ambiant ou dans l'eau de surface au Canada, et les données sur les concentrations de cette substance dans les sols et l'eau souterraine sont très limitées. Par contre, comme le DMF est surtout rejeté dans l'air et qu'on s'attend à un transfert minimal dans l'eau et les sols, la présente évaluation a principalement porté sur ses effets possibles sur les organismes terrestres exposés par contact avec de l'air contaminé. On présume que les concentrations atmosphériques les plus élevées de DMF se trouveront au voisinage immédiat des installations industrielles dont les rejets annuels déclarés sont les plus importants. Une estimation prudente des concentrations près de ces sources ponctuelles fournit une valeur estimée de l'exposition (VEE) généralement plus élevée que celles mesurées dans d'autres pays, ou comparable à ces dernières.

Il existe des données sur la toxicité environnementale pour toute une gamme d'organismes terrestres et aquatiques. Selon une comparaison de la concentration estimée la plus élevée dans l'air et de celle sans effet observé dérivée des données expérimentales portant sur les organismes terrestres, il est peu vraisemblable que les organismes soient exposés à des concentrations nocives de DMF dans le milieu ambiant canadien.

Le DMF ne participe pas à la destruction de la couche d'ozone stratosphérique. Comme il est très réactif et que les quantités rejetées dans l'atmosphère sont relativement minimes, il ne devrait pas influer sur la formation d'ozone troposphérique ni sur les changements climatiques.

On n'a pas relevé de données quantitatives sur les concentrations de DMF dans l'eau potable, les aliments, l'air intérieur et l'air ambiant au Canada. L'air au voisinage des sources ponctuelles semble constituer la source possible la plus importante d'exposition de la population générale au DMF. Selon les résultats d'études épidémiologiques réalisées sur des travailleurs exposés ainsi que des données complémentaires tirées d'un nombre relativement important d'études réalisées sur des animaux expérimentaux, le foie constitue l'organe cible critique de la toxicité du DMF. Les évaluations du pire des scénarios d'exposition dans le voisinage immédiat de la source d'émission la plus importante au Canada, où les concentrations sont probablement 10 à 100 fois plus élevées que dans la plupart des conditions, donnent des résultats qui ne dépassent pas de façon très sensible la concentration tolérable (CT) dérivée à partir des hausses observées des teneurs en enzymes sériques dans le foie des travailleurs exposés. La concentration tolérable est la concentration à laquelle on estime qu'une personne peut être exposée chaque jour, pour la vie, sans en subir d'effet nocif.

D'après les données disponibles, on estime que le N,N-diméthylformamide ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou en une concentration ou dans des conditions de nature a) à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur sa diversité biologique, b) à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie ou c) à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine. En conséquence, il est proposé que le N,N-diméthylformamide ne soit pas considéré comme « toxique » au sens de l'article 64 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* [LCPE 1999].

L'évaluation des options, en vertu de la loi susmentionnée, permettant de réduire l'exposition à cette substance n'est pas considérée comme une priorité pour le moment. Cependant, comme cette conclusion se fonde sur les formes actuelles d'utilisation du composé, il convient de poursuivre la surveillance de ses rejets pour s'assurer que l'exposition n'augmente pas de façon notable à l'avenir.

1.0 INTRODUCTION

La *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* [LCPE 1999] exige des ministres fédéraux de l'Environnement et de la Santé qu'ils préparent et publient une liste des substances d'intérêt prioritaire, identifiant les substances chimiques, les groupes de substances chimiques, les effluents et les déchets qui peuvent être nocifs pour l'environnement ou constituer un danger pour la santé humaine. La Loi exige également des deux ministres qu'ils évaluent ces substances et qu'ils déterminent si elles sont effectivement ou potentiellement « toxiques » au sens de l'article 64 de la Loi :

> [...] est toxique toute substance qui pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions de nature à :
> *a*) avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique;
> *b*) mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie;
> *c*) constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

Les substances dont l'évaluation révèle la toxicité au sens de l'article 64 peuvent être inscrites dans l'annexe I de la Loi, et on peut envisager, à leur égard, d'éventuelles mesures de gestion du risque, par exemple un règlement, des lignes directrices, des plans de prévention de la pollution ou des codes de pratiques, pour en régir le cycle de vie (de la recherche-développement à l'élimination finale en passant par la fabrication, l'utilisation, l'entreposage et le transport).

D'après l'analyse initiale de l'information facilement accessible, les motifs d'évaluation du N,N-diméthylformamide (DMF) fournis par la Commission consultative d'experts auprès des ministres sur la deuxième liste des substances d'intérêt prioritaire (Commission consultative, 1995) étaient les suivants :

> Le DMF est utilisé comme solvant dans la production de résines et de polymères polaires. Les applications de cette substance comprennent les enduits protecteurs, les adhésifs, les pellicules, les encres d'imprimerie, les condensateurs et la galvanoplastie. Le DMF risque d'être libéré par les utilisations industrielles et les produits de consommation. Il ne se décompose pas facilement dans l'atmosphère. Il est toxique pour le foie des humains et des animaux et peut être cancérogène chez les humains. Il faut faire une évaluation pour déterminer si cette substance présente des risques pour la santé humaine et l'environnement au Canada.

On peut obtenir dans des documents connexes des descriptions des méthodes utilisées pour évaluer les effets des substances d'intérêt prioritaire sur l'environnement et la santé humaine. Un document intitulé « Évaluation environnementale des substances d'intérêt prioritaire conformément à la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*, Guide, version 1.0, mars 1997 » (Environnement Canada, 1997a) a été publié pour servir de guide à l'évaluation environnementale des substances d'intérêt prioritaire au Canada. On peut acheter ce document en le commandant des :

Environnement Canada
Ottawa (Ontario)
K1A 0H3

On peut également l'obtenir par Internet à l'adresse www.ec.gc.ca/cceb1/fre/psap.htm sous le titre de « Guide technique ». Il est à noter que la démarche ici décrite a été modifiée de façon à tenir compte des récents progrès réalisés en ce qui concerne les méthodes d'évaluation du risque qui seront mentionnés dans les futures versions du guide de l'évaluation environnementale des substances d'intérêt prioritaire.

La démarche suivie pour évaluer les effets sur la santé humaine est exposée dans la publication de la Direction de l'hygiène du milieu intitulée « *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* – L'évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire » (Santé Canada, 1994), qu'on peut obtenir auprès du :

Centre de l'hygiène du milieu
Pièce 104
Santé Canada
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2

ou par les sites Web des publications de la Direction de l'hygiène du milieu (www.hc-sc.gc.ca/ehp/dhm/catalogue/dpc.htm). La méthode est également décrite dans un article publié dans le *Journal of Environmental Science and Health - Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews* (Meek *et al.*, 1994). À remarquer que la démarche exposée dans cet article a évolué et comporte maintenant des faits récents relatifs aux méthodes d'évaluation du risque qui sont décrits sur la page Web de la Division des substances environnementales (www.hc-sc.gc.ca/ehp/dhm/dpc/contaminants_env/pesip/pesip.htm) et qui seront abordés dans des éditions futures du document sur la méthode d'évaluation des effets sur la santé humaine.

Les stratégies de recherche employées pour relever les données utiles à l'évaluation des effets potentiels sur l'environnement (antérieures à septembre 1999) et sur la santé humaine (antérieures à février 2000) sont présentées à l'annexe A. Au besoin, des articles de synthèse ont été consultés. Cependant, toutes les études originales formant la base de la détermination du caractère toxique ou non du DMF, au sens de la LCPE, ont été soumises à l'évaluation critique du personnel d'Environnement Canada (pénétration dans l'environnement, exposition, effets environnementaux) et de Santé Canada (exposition des humains, effets sur la santé humaine).

Les sections environnementales du présent rapport d'évaluation ont été préparées par A. Chevrier et M. Lewis, avec l'aide de H. Atkinson, K. Doe et B. Scott, sous la direction de P. Thompson et P. Doyle. Les documents complémentaires et les sections du rapport portant sur l'évaluation environnementale du DMF (Environnement Canada, 2000) ont été révisées par les membres suivants du Groupe-ressource environnemental d'Environnement Canada :

D. Andrews, Golder Associates Ltd.
N. Bunce, Université de Guelph
B. Elliott, Environnement Canada

R. Gensemer, Boston University
M. Mumtaz, Chinook Group Ltd.
C. Nalewajko, Université de Toronto
P. Paine, Environnement Canada
J. Prinsen, Environnement Canada
N. Tremblay, Environnement Canada

Les sections environnementales des documents complémentaires et du présent rapport d'évaluation ont également été revues par les spécialistes de l'extérieur suivants :

K. Bolton, Université de Toronto
D. Hastie, Université York
S. Mabury, Université de Toronto
M. Sheppard, EcoMatters Inc.

Les sections du présent rapport d'évaluation portant sur la santé ainsi que la documentation complémentaire (Santé Canada, 2000) ont été préparées par les membres suivants du personnel de Santé Canada qui se sont inspirés, en partie, d'informations documentaires préparées en 1999 par BIBRA International (1999) :

R. Gomes
G. Long
M.E. Meek
M. Walker

Les sections du présent rapport d'évaluation et la documentation complémentaire portant sur la génotoxicité ont été révisées par D. Blakey, de la Division des intoxications environnementales et professionnelles de Santé Canada.

À la première étape de l'examen externe, les sections de la documentation complémentaire ayant trait à la santé humaine ont été examinées par G.L. Kennedy, du DuPont Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, qui était principalement chargé de déterminer l'exhaustivité de la couverture.

La justesse de l'information, l'absence de lacunes et la solidité des conclusions sur la caractérisation des dangers et les analyses de la relation dose–réponse ont été évaluées par le comité suivant, convoqué par *Toxicology Excellence in Risk Assessment* (TERA), le 14 février 2000, à Ottawa (Ontario) :

M.S. Abdel-Rahman, University of Medicine and Dentistry of New Jersey
C. Abernathy, U.S. Environmental Protection Agency
J.P. Christopher, California Environmental Protection Agency
J.C. Collins, Solutia, Inc.
J.T. Colman, Syracuse Research Corporation
M. Mumtaz, Agency for Toxic Substances and Disease Registry
K.A. Poirier, TERA
J.E. Whalen, U.S. Environmental Protection Agency

Les sections du rapport d'évaluation ayant trait à la santé ont été examinées et approuvées par le Comité de la gestion des risques de la Direction générale de la protection de la santé (Santé Canada).

L'ensemble du rapport d'évaluation a été révisé et approuvé par le Comité de gestion de la LCPE d'Environnement Canada et de Santé Canada.

Le texte du rapport a été construit de façon à aborder en premier lieu les effets sur l'environnement [qui sont utiles à la détermination du caractère « toxique » de la substance au sens des alinéas 64 *a*) et *b*)], puis les effets sur la santé humaine [utiles à la détermination du caractère « toxique » au sens de l'alinéa 64 *c*)].

On peut obtenir un exemplaire du présent rapport d'évaluation, sur demande, à :

L'Informathèque
Environnement Canada
Rez-de-chaussée, Place Vincent-Massey
351, boul. St-Joseph
Hull (Québec)
K1A 0H3

ou sur Internet à l'adresse suivante :

http://www.ec.gc.ca/cceb1/fre/public/index_f.html

On peut obtenir la documentation complémentaire inédite qui renferme des renseignements supplémentaires en s'adressant à la :

Direction de l'évaluation des produits
chimiques commerciaux
Environnement Canada
14e étage, Place Vincent-Massey
351, boul. St-Joseph
Hull (Québec)
K1A 0H3

ou au

Centre de l'hygiène du milieu
Pièce 104
Santé Canada
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2

2.0 RÉSUMÉ DE L'INFORMATION ESSENTIELLE À L'ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 1999

2.1 Identité et propriétés physiques et chimiques

Le N,N-diméthylformamide (numéro CAS 68-12-2) est un liquide incolore à la température ambiante et qui dégage une faible odeur d'amine (BUA, 1994). Il est désigné par de nombreux synonymes (voir la figure 1), le plus commun étant l'acronyme DMF. La formule moléculaire du DMF est C_3H_7NO, et son poids moléculaire est 73,09. Le DMF vendu dans le commerce contient des traces de méthanol, d'eau, d'acide formique et de diméthylamine (BUA, 1994).

Le DMF est miscible dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques, peu importe les proportions employées (SRC, 1988; Gescher, 1990; BUA, 1994; SRI International, 1994). Il dissout en outre très facilement toute une gamme de substances organiques et inorganiques et de résines (SRI International, 1994). Il résiste à la photooxydation aux températures inférieures à 100 °C (BUA, 1994). Sa décomposition en monoxyde de carbone et en diméthylamine requiert des températures supérieures à 350 °C (Farhi *et al.*, 1968; Bunce, 1998a).

Le tableau 1 énumère certaines des propriétés physiques et chimiques importantes du DMF. Riddick *et al.* (1986) ont estimé une tension de vapeur de 490 Pa pour cette substance. Comme le DMF est un composé miscible, il serait préférable de déterminer la constante de la loi de Henry de façon expérimentale. Cependant, il n'existe pas de données expérimentales à ce sujet dans la documentation scientifique. On a proposé des valeurs estimées de cette constante de 0,0075 et de 0,0345 $Pa \cdot m^3/mole$ (BUA, 1994; Bobra, 1999). Il importe toutefois de souligner qu'en raison de la miscibilité complète et de la faible tension de vapeur du DMF, la valeur calculée de la constante de la loi de Henry reste très incertaine (DMER et AEL, 1996; Bobra, 1999). Le coefficient de partage entre l'octanol et l'eau (log $K_{oe} = -1,01$) a été déterminé dans une expérience avec une fiole incubée sous agitation (Hansch *et al.*, 1995).

2.2 Caractérisation de la pénétration dans l'environnement

2.2.1 Production, importation, exportation et utilisations

Le DMF, qualifié de solvant organique universel, est largement utilisé lorsqu'un faible taux d'évaporation est requis (Howard, 1993). La production mondiale de ce composé est estimée à 225 000 t par année, et on l'utilise en grandes quantités partout dans le monde (Eberling, 1980; Anonyme, 1981; Gescher, 1990; Marsella, 1994). La capacité annuelle de production du Canada est inférieure à 10 000 t, soit moins de 5 % de la production mondiale (Eberling, 1980; Marsella, 1994; SRI International, 1994). Le seul producteur canadien de DMF est situé en Ontario (Eberling, 1980; Marsella, 1994; SRI International, 1994). Le marché canadien du DMF est passablement limité, et la consommation intérieure estimée est de l'ordre de moins de 1 000 t par année (SRI International, 1994; Environnement Canada, 1998). En 1996, la majorité des industries utilisant du DMF étaient ontariennes et québécoises (Environnement Canada, 1998). Cependant, la quantité la plus importante utilisée par une province a été signalée au Manitoba (390 t). Les installations québécoises en ont utilisé environ 175 t en 1996, tandis que l'industrie ontarienne ne déclarait en utiliser que 74 t. Les autres provinces canadiennes ont utilisé moins de 50 t de DMF.

En 1996, 13 installations ont importé environ 2 500 t de DMF au Canada. Le DMF produit ou importé au Canada est principalement réexporté aux États-Unis (SRI International, 1994; Environnement Canada, 1998). En 1996, cette activité d'importations-exportations était essentiellement le fait de compagnies américaines et d'installations canadiennes situées dans la région du centre du Canada (Environnement Canada, 1998).

Les fabricants de pesticides utilisaient en 1996 la plus grande partie du DMF consommé au Canada, soit 441 t (66 %) (Environnement Canada, 1998). Le DMF entre dans la préparation des fongicides, des myxobactéricides utilisés en circuits fermés dans les usines de pâtes et papiers, et de régulateurs de la croissance des plantes homologués au Canada, à des concentrations variant de 4,5 à 40,2 % (Moore, 1999). La présente évaluation n'aborde pas l'utilisation du DMF dans les pesticides, cette dernière relevant de la *Loi sur les pesticides* et de son règlement d'application.

Le secteur canadien des hydrocarbures et de la pétrochimie était le principal utilisateur industriel de DMF en 1996, avec un total de 141 t (22 %) (Environnement Canada, 1998). Le DMF sert surtout dans ces industries à la séparation de gaz. Parmi les autres utilisations principales de ce composé, on peut mentionner la fabrication de teintures et de pigments (11 t) et de produits pharmaceutiques (21 t), ainsi que les opérations de dégraissage et de nettoyage dans diverses applications industrielles (32 t) (Environnement Canada, 1998).

Les utilisations mineures de DMF représentaient environ 1 % de la quantité totale déclarée en 1996; elles étaient liées à la fabrication d'articles en cuir et en tissu, de peintures et de décapants, d'enduits pour les produits de chlorure de polyvinyle (PVC), de polyrésines, de produits de scellement et d'adhésifs (Environnement Canada, 1998).

En 1996, un certain nombre d'entreprises ont, semble-t-il, participé à la redistribution du DMF à d'autres industries et laboratoires (Environnement Canada, 1998). Neuf d'entre elles étaient des distributeurs primaires (>5 tpa) et 17 étaient des distributeurs secondaires (5 tpa ou moins). Plusieurs de ces distributeurs ont réemballé un volume total de 15 t de DMF dans des petits contenants, à l'intention des laboratoires d'hôpitaux, des institutions de recherche et des installations industrielles.

2.2.2 Sources et rejets

2.2.2.1 Sources naturelles

Il semble n'exister aucune source naturelle connue de DMF (BUA, 1994). Cependant, il est possible que la dégradation photochimique de la diméthylamine et de la triméthylamine en produise (Pellizzari, 1977; Pitts *et al.*, 1978; U.S. EPA, 1986). Ces deux substances existent communément à l'état naturel et servent également à des applications industrielles (European Chemicals Bureau, 1996a,b).

2.2.2.2 Sources anthropiques

En 1996, on a indiqué que la quantité totale de DMF rejetée dans tous les milieux de l'environnement à partir des divers emplacements industriels du Canada atteignait un peu plus de 16 t, dont 93 % (15,079 t) dans l'atmosphère, et le reste dans l'eau (0,245 t), les eaux usées (0,204 t), les décharges (0,026 t) ou par injection en puits profond (0,669 t) (Environnement Canada, 1998). Le secteur de la pétrochimie était responsable de 84 % (12,7 t) des rejets atmosphériques déclarés, qui provenaient

essentiellement d'un seul emplacement du sud du Québec. Les rejets en provenance de cet endroit ont été estimés à 10,4 t en 1998 (Environnement Canada, 1998). Les rejets provenant de l'industrie pharmaceutique représentaient 87 % (0,212 t) de la quantité totale rejetée dans l'eau. La quantité totale de DMF rejetée par l'ensemble des industries canadiennes comprend 1,2 t provenant du secteur des produits pharmaceutiques, 0,7 t provenant du secteur des teintures et des pigments, 0,6 t des opérations de revêtement de PVC, 0,1 t du secteur des pesticides, 0,07 t du secteur des peintures et des décapants et 0,09 t d'autres secteurs industriels divers. Pour 1996, une quantité déclarée de 0,056 t a été rejetée (0,023 t dans l'air, 0,033 t dans l'eau) par les fabricants de DMF pendant la synthèse chimique de ce composé (Environnement Canada, 1998). On a indiqué que moins d'une tonne de DMF avait été rejetée à partir des installations d'épuration des eaux usées et des décharges (Environnement Canada, 1998). À quelques rares exceptions près, les industries ont pour la plupart fait état de variations saisonnières minimes ou nulles des rejets (Environnement Canada, 1998).

Le DMF ne faisait pas partie des 100 produits les plus dangereux ayant causé des accidents de 1980 à 1994 (Environnement Canada, 1997b). Selon les informations disponibles, les rejets directs de DMF dans le sol (p. ex., déversements ou fuites) semblent être limités et peu fréquents (Environnement Canada, 1997b). Selon la base de données du Système national d'analyse des tendances de la lutte antipollution (NATES), un répertoire des accidents comportant des déversements de substances dangereuses au Canada, deux accidents ont été signalés, tous deux dans des installations industrielles du sud de l'Ontario, entre 1974 et 1997. À un des sites, 6 kg de DMF ont été rejetés dans le réseau d'égouts par suite d'une erreur humaine, sans qu'on ne signale d'effets environnementaux. À l'autre site, une quantité indéterminée de DMF a été déversée sur le sol par une vanne qui fuyait. Cet incident a causé des dommages non précisés à l'environnement aquatique (NATES, 1997). Même si les petits rejets accidentels (p. ex., fuite d'un réservoir ou déversement d'un contenant) risquent de passer sous silence, cette information donne à penser que les déversements qui surviennent pendant l'utilisation, l'entreposage ou le transport du DMF ne constituent pas une voie importante d'entrée de cette substance dans l'environnement (Environnement Canada, 2000).

On pense que les quantités de DMF éliminées dans les décharges sont petites. La quantité totale de DMF utilisée pour fabriquer des produits (autres que les pesticides) semble être petite comparativement à ses utilisations en guise d'auxiliaire de fabrication, de nettoyant ou de dégraissant (Environnement Canada, 1998). Dans ces conditions, les quantités de DMF contenues dans les produits de consommation éliminés dans les décharges devraient être faibles ou nulles. Le DMF industriel rejeté directement dans les décharges est principalement constitué de résidus d'incinération (Environnement Canada, 1998).

2.3 Caractérisation de l'exposition

2.3.1 Devenir dans l'environnement

Les sections qui suivent résument les informations disponibles sur la distribution et le devenir du DMF rejeté dans l'environnement.

2.3.1.1 Atmosphère

Le cheminement dans l'atmosphère joue un rôle particulièrement important dans la détermination de l'exposition au DMF puisqu'il semble que les rejets industriels de ce composé dans l'air soient beaucoup plus considérables que ceux qui aboutissent ailleurs dans l'environnement (BUA, 1994; Environnement Canada, 1998).

Du fait de sa miscibilité complète dans l'eau, il est à prévoir que le DMF transporté dans l'air passera dans l'eau de surface ou dans l'eau interstitielle du sol à la faveur des précipitations (DMER et AEL, 1996; Hastie, 1998). Le DMF atmosphérique devrait se trouver dans la phase vapeur et devrait donc être lixivié rapidement par l'eau de pluie (U.S. EPA, 1986; Bunce, 1998b). Même si l'efficacité et le taux d'entraînement sont inconnus, les précipitations (pluie, neige, brouillard) réduiront vraisemblablement le temps de séjour du DMF dans l'atmosphère. Comme l'eau a une demi-vie atmosphérique d'environ 4 jours sous les latitudes canadiennes, on peut assimiler ce seuil à la demi-vie atmosphérique minimale du DMF, compte tenu des précipitations (Hastie, 1998).

La dégradation chimique du DMF dans l'air est probablement due à une réaction avec les radicaux hydroxyles (Hayon *et al.*, 1970). La possibilité d'une décomposition photochimique directe du DMF est extrêmement mince (Grasselli, 1973; Scott, 1998). Les autres processus de dégradation chimique — par exemple, réaction avec des radicaux nitrates — ne semblent pas influer sensiblement sur le devenir du DMF dans l'atmosphère.

Comme la constante de la vitesse de réaction (k_{OH}) du groupe fonctionnel formamide est inconnue, la méthode d'estimation proposée par Atkinson (1988) ne peut servir à calculer la réactivité du DMF (Atkinson, 1999; Bunce, 1999). Toutefois, la demi-vie de dégradation du DMF peut être grossièrement estimée en comparant la réactivité atmosphérique relative du DMF à celle d'autres composés.

Malgré l'incertitude qui entoure leurs résultats, les expériences antérieures laissent deviner une faible réactivité dans l'air, comparativement à celle du toluène (Laity *et al.*, 1973; U.S. EPA, 1974; Darnall *et al.*, 1976; Bobra, 1999). La vitesse maximale de formation du dioxyde d'azote a été établie à 0,4 pour le DMF, comparativement à celle du toluène, dans l'étude de Laity *et al.* (1973). On a mesuré des demi-vies atteignant jusqu'à 10 jours pour le toluène sous les latitudes nordiques pendant l'hiver (Gouvernement du Canada, 1992).

Des expériences réalisées dans des chambres à smog laissent également conclure à une faible réactivité du DMF par rapport au propane (Sickles *et al.*, 1980). La valeur k_{OH} du propane est de $1{,}2 \times 10^{-12}$ cm^3 par molécule et par seconde (Finlayson-Pitts et Pitts, 1986). En utilisant la concentration moyenne globale du radical hydroxyle de $7{,}7 \times 10^5$ molécules/cm^3 (Prinn *et al.*, 1987) et la méthode de calcul proposée par Atkinson (1988), on obtient pour le propane une demi-vie estimée à environ 8 jours.

Malgré l'impossibilité d'estimer avec certitude la demi-vie de dégradation du DMF dans l'atmosphère, les données disponibles portent à croire qu'elle est d'au moins 8 jours (192 heures). La demi-vie moyenne utilisée pour la modélisation du devenir fondée sur la fugacité (section 2.3.1.4) était de 170 heures, puisqu'elle est fréquemment utilisée pour représenter une fourchette de valeurs de la demi-vie de 100 à 300 heures (DMER et AEL, 1996). Cette demi-vie risque d'être sous-estimée; toutefois, l'analyse de sensibilité réalisée sur les résultats fondés sur la fugacité montre que les

estimations du partage ne sont pas sensibles à ce paramètre, mais que les concentrations estimées le sont (Bobra, 1999).

2.3.1.2 Eau de surface et sédiments

Le DMF rejeté dans l'eau de surface risque peu de passer dans les sédiments, le biote ou l'atmosphère. Étant donné sa valeur de log K_{oe} de –1,01 (Hansch *et al.*, 1995), il persistera en solution dans l'eau et ne devrait pas s'adsorber sur la fraction organique des sédiments ou sur la matière organique en suspension. Cette valeur de K_{oe} donne également à penser que le DMF ne se concentrera pas dans les organismes aquatiques (BUA, 1994); de fait, aucune bioaccumulation n'a été observée à l'issue d'un test de 8 semaines réalisé sur des carpes (Sasaki, 1978). Les valeurs estimées de la constante de la loi de Henry donnent à conclure que la volatilisation à partir de l'eau ne sera que légère (BUA, 1994; Bobra, 1999).

On peut s'attendre à un taux global de dégradation chimique dans l'eau de surface très lent, comparativement à la biodégradation. La décomposition photochimique est peu vraisemblable dans l'eau (Grasselli, 1973; U.S. EPA, 1986). La demi-vie de photooxydation du DMF dans l'eau a été estimée expérimentalement à 50 jours, et serait même plus longue dans le milieu naturel où d'autres composés peuvent également réagir avec les radicaux hydroxyles (Hayon *et al.*, 1970). La vitesse d'hydrolyse d'amides comme le DMF à la température normale dans les études de laboratoire est extrêmement lente, même en conditions très acides ou très basiques (Fersht et Requena, 1971; Eberling, 1980). La température relativement basse (généralement inférieure à 20°C) et le pH presque neutre de l'eau de surface naturelle limitent donc et empêchent presque l'hydrolyse du DMF sous les conditions normales du milieu (Frost et Pearson, 1962; Langlois et Broche, 1964; Scott, 1998).

Il semble que la biodégradation soit le principal processus de dégradation dans l'eau de surface. En conditions expérimentales, le DMF a été dégradé, en conditions aérobies ou anaérobies, par diverses espèces de micro-organismes ou d'algues présentes dans les boues activées dans une vaste gamme de concentrations (Hamm, 1972; Begert, 1974; Dojlido, 1979; Chromek *et al.*, 1983; Ursin, 1985; Stronach *et al.*, 1987). Les produits intermédiaires de la biodégradation comprennent l'acide formique et la diméthylamine, dont la dégradation subséquente donne de l'ammoniac, du dioxyde de carbone et de l'eau (Dojlido, 1979; Scott, 1998) (voir figure 2).

La toxicité du DMF et de ses produits de biodégradation risque peu d'influer sur la biodégradation du DMF dans les eaux de surface réceptrices. On a observé que des concentrations de DMF supérieures à 500 mg/L dans l'effluent réduisaient l'efficacité des systèmes de traitement à boues activées (Thonke et Dittmann, 1966; Nakajima, 1970; Hamm, 1972; Begert, 1974; Carter et Young, 1983). Cependant, même en conditions de rejets continus, on ne prévoit pas que le DMF atteindra des concentrations à ce point élevées dans les eaux naturelles.

On a mesuré des demi-vies de biodégradation oscillant entre 18 et 36 heures (Dojlido, 1979; Ursin, 1985). Il n'existe pas d'informations sur la demi-vie du DMF dans les sédiments. DMER et AEL (1996) recommandent une demi-vie dans les sédiments de 170 heures en présumant que la réactivité de cette substance dans les sédiments est plus lente que dans les sols.

2.3.1.3 Sols et eau souterraine

La modélisation du devenir fondée sur la fugacité et la miscibilité du DMF portent à conclure qu'une partie du DMF rejeté dans l'atmosphère aboutira dans le sol, au moins en partie à cause des précipitations (DMER et AEL, 1996; Beauchamp, 1998; Bobra, 1999); il y subira une dégradation chimique et biologique, ou sera entraîné dans l'eau souterraine par lessivage.

Lorsque l'eau de pluie remplit les interstices du sol, le DMF est incorporé dans l'eau interstitielle. Compte tenu de sa valeur de log K_{oe} de –1.01 (Hansch *et al.*, 1995), le DMF n'aura pas tendance à s'adsorber sur la matière humique. La formation de liens fragiles avec la phase minérale reste possible, mais elle sera négligeable à cause de la grande solubilité du DMF (Bolton, 1998).

La biodégradation et, dans une moindre mesure, les processus chimiques qui interviennent dans l'eau de surface influeront aussi vraisemblablement sur le DMF contenu dans l'eau interstitielle du sol (Scott, 1998). Tout comme dans l'eau de surface, la biodégradation devrait donc constituer le principal mécanisme de dégradation dans les sols. Une culture bactérienne des sols acclimatée à de faibles concentrations de pétrole et de produits pétroliers a dégradé le DMF en conditions aérobies en moins de 18 heures (Romadina, 1975), ce qui porte à conclure à une demi-vie de biodégradation dans le sol similaire à celle mesurée dans l'eau. Une modélisation du devenir fondée sur la fugacité a utilisé une valeur plus prudente de 55 heures (DMER et AEL, 1996; Beauchamp, 1998; Bobra, 1999).

La miscibilité du DMF et sa faible valeur estimée de la constante de la loi de Henry laissent supposer que la volatilisation de cette substance à partir des sols humides est limitée (BUA, 1994). Par contre, le DMF sera facilement lessivé des sols dans l'eau souterraine à une vitesse probablement comparable à la vitesse de percolation de l'eau dans les sols (Lesage, 1997). Cette supposition est confirmée par le calcul du coefficient de partage entre le carbone organique et l'eau (K_{ce}) qui donne une valeur de 7 (Howard, 1993) et par un coefficient de sorption du sol (K_{ss}) d'environ 50, estimés à partir des rapports quantitatifs entre la structure et l'activité (Sabljic, 1984; U.S. EPA, 1986), qui laissent tous deux conclure que le DMF est mobile dans les sols. Une fois parvenu dans l'eau souterraine, le DMF y subira une lente dégradation anaérobie (Lesage, 1997; Scott, 1998).

2.3.1.4 Distribution dans l'environnement

La modélisation de la fugacité a permis d'obtenir un aperçu du devenir environnemental à partir de réactions clés et des voies d'advection (transfert hors d'un système) pour le DMF, ainsi que de sa distribution globale dans l'environnement. Un modèle stable des systèmes hors d'équilibre (modèle de la fugacité de niveau III) a été exécuté à l'aide de méthodes mises au point par Mackay (1991) et par Mackay et Paterson (1991). Les hypothèses de départ, les paramètres d'entrée et les résultats sont résumés dans Environnement Canada (2000) et présentés en détail dans DMER et AEL (1996), Beauchamp (1998) et Bobra (1999). Les prévisions tirées de la modélisation ne reflètent pas les concentrations réelles prévues dans le milieu ambiant, mais donnent plutôt un aperçu général des caractéristiques du devenir de la substance dans l'environnement et de sa répartition générale entre les divers milieux.

Les résultats de la modélisation montrent que l'air constitue un milieu important d'exposition. Si le DMF est rejeté dans l'air, la modélisation de la fugacité laisse prévoir que 61 % de la substance persistera dans l'air tandis que 32 % passera dans le sol et 7 % seulement aboutira dans l'eau. Ces résultats portent à conclure que la majeure partie du DMF rejeté dans l'air y persistera pour y être dégradée par les réactions chimiques. Ils montrent également qu'une certaine proportion du DMF peut

passer dans les milieux aquatiques et terrestres, probablement par la voie des précipitations et du ruissellement (Lei, 1998; Scott, 1998). Cependant, la quantité de DMF disponible pour ce type de transfert est limitée par la dégradation qui se produit dans l'atmosphère.

La modélisation de la fugacité montre également que lorsque le DMF est continuellement rejeté dans l'eau ou dans le sol, la proportion qui persistera dans ces milieux sera très élevée. Par exemple, en cas de rejet dans l'eau, 99 % du DMF persistera vraisemblablement dans ce milieu et le transport subséquent dans les sédiments ou la bioconcentration dans le biote restera vraisemblablement négligeable. En cas de rejet dans le sol, 94 % du DMF persistera dans ce milieu, probablement dans l'eau interstitielle (Scott, 1998). Ainsi, les rejets indirects de DMF dans l'atmosphère – c'est-à-dire par transfert à partir d'autres milieux environnementaux – ne jouent qu'un rôle mineur dans le maintien des concentrations atmosphériques de DMF.

Il importe de noter que les paramètres d'entrée comme la constante de la loi de Henry qui, dans ce cas particulier, restent hautement incertains, influent sensiblement sur les estimations du partage fondées sur la fugacité. En conséquence, les estimations du partage mentionnées ci-dessus restent elles aussi incertaines.

2.3.2 Concentrations dans l'environnement

On n'a pas trouvé d'informations sur les concentrations de DMF présentes dans l'air ambiant ou dans l'eau de surface au Canada, et les données sur les concentrations de DMF dans le sol et dans l'eau souterraine sont très limitées.

2.3.2.1 Air ambiant

Deux industries canadiennes signalent des concentrations dans les émissions des cheminées de moins de 7,5 mg/m^3 (Environnement Canada, 1998, 1999). Par contre, il n'existe pas de données sur les concentrations présentes dans l'air ambiant au voisinage de ces sources. Les concentrations atmosphériques les plus élevées de DMF se trouveront vraisemblablement au voisinage immédiat des installations industrielles du Québec dont les rejets annuels sont les plus élevés (13 tonnes); toutefois, aucune mesure de la concentration atmosphérique n'a été réalisée à ces endroits.

À Lowell, au Massachusetts (Amster *et al.*, 1983), on a détecté du DMF dans l'air au-dessus d'une installation de valorisation des déchets abandonnée (0,007 mg/m^3), d'une installation industrielle voisine (>0,15 mg/m^3) et d'une zone résidentielle (0,024 mg/m^3). Les échantillons d'air ambiant prélevés dans le nord-est des États-Unis en 1983 contenaient des concentrations de DMF variant de moins de 0,00002 à 0,0138 mg/m^3 (Kelly *et al.*, 1993, 1994). Des données supplémentaires recueillies aux États-Unis en 1983 montrent des concentrations de DMF généralement inférieures à 0,02 mg/m^3 à une décharge de déchets dangereux exposée à des conditions de vent variables, d'autres atteignant jusqu'à 8,5 mg/m^3 à 90 m en aval d'une installation industrielle à proximité et d'autres encore étant inférieures à 0,02 mg/m^3 dans les zones résidentielles adjacentes situées dans un rayon de 0,8 km de la décharge (Clay et Spittler, 1983).

Le Japon fait état de concentrations variant de 0,00011 à 0,0011 mg/m^3, sans toutefois fournir de précisions sur l'emplacement des sites d'échantillonnage ni sur leur proximité des sources (EAJ,

1996). En Allemagne, on a détecté une concentration de DMF dans l'air de ≥0,000005 mg/m^3 (Figge *et al.*, 1987).

2.3.2.2 Eau de surface et sédiments

On n'a détecté du DMF (limite de détection de 0,002 mg/L) que dans un seul des 204 échantillons d'eau de surface prélevés entre août 1975 et septembre 1976 dans 14 bassins hydrographiques fortement industrialisés des États-Unis (Ewing *et al.*, 1977). L'EAJ (1996) a mesuré des concentrations variant entre 0,0001 et 0,0066 mg/L dans 18 des 48 échantillons d'eau qu'elle a prélevés en 1991. En outre, 24 échantillons d'eau recueillis en 1978 présentaient des teneurs inférieures à la limite de détection de 0,01 – 0,05 mg/L (EAJ, 1985). La distance qui séparait les sites d'échantillonnage des sources industrielles n'a pas été indiquée.

Au Canada, on possède des données de surveillance des effluents pour un site du sud de l'Ontario où les rejets dans l'eau de surface étaient inférieurs à 0,03 t en 1996 (Environnement Canada, 1998). L'installation en question a signalé des concentrations de DMF variant de moins de 1 à 10 mg/L dans les effluents, mais elle s'est depuis dotée d'une usine d'épuration qui a ramené ces concentrations sous la limite de détection (0,5 mg/L). On a détecté du DMF dans un seul des 63 effluents industriels testés aux États-Unis à une limite de détection de 0,01 mg/L (Perry *et al.*, 1979). La U.S. EPA (1999a) signale une concentration de 0,005 mg/L dans l'effluent d'une usine de traitement des eaux usées échantillonné en 1975.

Les propriétés du DMF et les résultats de la modélisation de la fugacité portent à conclure au caractère négligeable de l'accumulation de DMF dans les sédiments (BUA, 1994; Hansch *et al.*, 1995; DMER et AEL, 1996; Beauchamp, 1998; Bobra, 1999). Cependant, on a relevé des concentrations variant entre 0,03 et 0,11 mg/kg dans des sédiments échantillonnés au Japon (9 échantillons sur 48) (EAJ, 1996). Aucune information n'est fournie sur la proximité des sources de DMF, les caractéristiques des sédiments ni sur les régimes hydrologiques. Par ailleurs, comme aucune information n'est fournie non plus sur les méthodes d'échantillonnage et d'analyse, il est impossible d'évaluer la qualité de ces données. Vingt-quatre échantillons de sédiments prélevés en 1978 dans des endroits non identifiés du Japon donnaient des résultats inférieurs à la limite de détection (0,1 – 0,3 mg/kg) (EAJ, 1985).

2.3.2.3 Sols et eau souterraine

Dans 3 échantillons d'eau souterraine sur un groupe de 23 prélevés aux États-Unis, les concentrations mesurées variaient de 0,05 à 0,2 mg/L, la moyenne étant de 0,117 mg/L (SRC, 1988; U.S. EPA, 1999a). Sur 10 échantillons prélevés dans des puits du sud de l'Ontario, un seul contenait une concentration mesurable de DMF (limite de détection de 0,001 mg/L); toutefois, la méthode d'analyse utilisée ne donne pas de mesures quantitatives fiables (OMEE, 1996; Lesage, 1998).

Les concentrations de DMF mesurées dans les sols peuvent être élevées aux endroits où sont survenus des déversements ou des fuites de réservoirs, notamment dans les cas improbables de déversements majeurs. Selon les informations disponibles, les risques de rejets de DMF dans les sols et l'eau souterraine dus à de tels incidents peuvent être jugés négligeables à la plupart des endroits. Cette conclusion est confirmée par les données provenant d'une installation du sud de l'Ontario où l'on

signale des concentrations inférieures à la limite de détection à une profondeur de 1 à 4 mètres, près de réservoirs de stockage (limite de détection de 1 mg/kg) (Environnement Canada, 1999).

2.3.2.4 Eau potable

Même si le DMF figure dans une liste de contaminants dressée dans le cadre d'une étude portant sur l'eau potable aux États-Unis, il n'y est assorti d'aucune donnée quantitative (Howard, 1993).

2.3.2.5 Aliments

Nous n'avons relevé aucune information sur les concentrations de DMF présentes dans les aliments au Canada ou ailleurs. Le DMF ne fait pas partie des substances visées par la *Loi sur les aliments et drogues* du Canada (Salminen, 1999).

2.3.2.6 Produits de consommation

Le DMF ne fait pas partie des substances visées par le Règlement sur les produits chimiques et contenants destinés aux consommateurs de la *Loi sur les produits dangereux* (Chowhan, 1999).

2.3.2.7 Étude dans plusieurs milieux

Santé Canada a parrainé une étude en deux volets (1996 et 1997) de l'exposition de plusieurs milieux au DMF et à d'autres composés organiques volatils (COV). Une étude pilote a d'abord été réalisée dans 44 foyers du Grand Toronto, en Ontario (Otson et Meek, 1996). Une seconde étude a ensuite été réalisée dans 50 foyers répartis entre le Grand Toronto, la Nouvelle-Écosse et l'Alberta (Conor Pacific Environmental, 1998). Les échantillons prélevés à l'extérieur, à l'intérieur, dans l'air ambiant, l'eau potable ou des échantillons composites d'aliments ne contenaient pas de traces détectables de DMF.

La présence du DMF n'a pas été détectée dans les échantillons d'air prélevés à l'intérieur dans les 50 résidences du 2^{e} volet de l'étude (limite de détection de 3,4 $\mu g/m^3$). Aucune trace n'a été détectée non plus dans les échantillons d'eau du robinet prélevés dans ces résidences, malgré une limite de détection élevée (0,34 µg/mL). Les dosages n'ont pas laissé constater de concentration mesurable reproductible de DMF dans les échantillons composites de boissons ou d'aliments.

2.4 Caractérisation des effets

2.4.1 Écotoxicologie

Le DMF a fait l'objet de plusieurs études de toxicité effectuées sur une gamme d'espèces (voir le tableau 2). Les paramètres les plus sensibles observés pour les organismes terrestres et aquatiques sont présentés ci-dessous. Plusieurs études offrent des descriptions plus complètes des effets environnementaux du DMF (U.S. EPA, 1986; SRC, 1988; OMS, 1991; BUA, 1994; Environnement Canada, 2000).

2.4.1.1 Organismes aquatiques

Des études ont été réalisées sur une large gamme de groupes taxonomiques, y compris les protozoaires, les cyanophycées (algues bleu-vert), les diatomées, les algues vertes, les macrophytes, les mollusques, les oligochètes, les crustacés, les larves d'insectes et les poissons.

Pour quatre espèces de poissons, les valeurs de la CE_{50} et de la CL_{50} variaient d'environ 7 100 à 12 000 mg/L (Batchelder, 1976; Johnson et Finley, 1980; Call *et al.*, 1983; Poirier *et al.*, 1986; Groth *et al.*, 1994). L'espèce de poissons la plus sensible était le crapet arlequin (*Lepomis macrochirus*) dont la CL_{50} variait entre 7 100 et 7 500 mg/L.

La daphnie (*Daphnia magna*) et diverses espèces de larves d'insectes comptaient parmi les invertébrés aquatiques testés. La daphnie semble être l'invertébré le plus sensible, avec une concentration chronique sans effet observé (CSEO) de 1 140 mg/L après 28 jours d'exposition (Leblanc et Surprenant, 1983). Les mesures de la toxicité aiguë (CE_{50} et CL_{50} sur 48 h) pour *Daphnia magna* variaient entre 12 400 et 15 700 mg/L, tandis que les études de la toxicité chronique (21 – 28 jours d'exposition) donnaient des concentrations létales variant entre 1 140 et 3 721 mg/L (Call *et al.*, 1983; Leblanc et Surprenant, 1983; Adams et Heidolph, 1985; Poirier *et al.*, 1986; Ziegenfuss *et al.*, 1986; Sebaugh *et al.*, 1991). Les valeurs de la CL_{50} sur 48 heures obtenues pour diverses espèces de larves d'insectes étaient beaucoup plus élevées; elles variaient de 33 500 à 36 200 mg/L (Call *et al.*, 1983; Poirier *et al.*, 1986; Ziegenfuss *et al.*, 1986).

Il semble que l'algue la plus sensible soit *Selenastrum capricornutum*, avec une CI_{25} pour l'inhibition de la croissance variant entre 3 420 et 7 700 mg/L (Harwood, 1997a; Peterson *et al.*, 1997). Les résultats pour les deux autres espèces d'algues vertes variaient de 8 900 à 10 000 mg/L (Stratton et Smith, 1988; El Jay, 1996). Peterson *et al.* (1997) ont obtenu une valeur de la CI_{25} pour l'inhibition de la croissance de 6 200 mg/L avec la diatomée *Nitzschia* sp. Dans la même étude, ils ont observé que les cyanophycées semblaient les moins sensibles, avec une valeur de la CI_{25} pour l'inhibition de la croissance variant de 7 000 à 15 100 mg/L chez les trois espèces testées (Peterson *et al.*, 1997), un résultat s'écartant toutefois des observations antérieures (Stratton, 1987). Compte tenu des excellentes mesures d'assurance et de contrôle de la qualité qui ont entouré l'étude de Peterson *et al.* (1997), on considère que les données de cette étude font foi en ce qui concerne les concentrations toxiques pour les algues bleu-vert.

Rajini *et al.* (1989) on mesuré la concentration létale du DMF pour le protozoaire cilié *Paramecium caudatum* soumis à une exposition de 4 heures. La CL_{50} sur 4 h a été établie à 20 465 mg/L. Une étude récente signale des valeurs de la CE_{50} (déformations) de 8 190 à 9 870 mg/L et des valeurs de la CL_{50} de 19 700 à 31 700 mg/L pour le protozoaire *Spirostomum ambiguum* (Naleczc-Jawecki et Sawicki, 1999).

Les organismes marins testés comprenaient la bactérie *Vibrio fischeri* et la crevette commune *Crangon crangon*. La valeur de la CE_{50} sur 5 minutes mesurée chez *Vibrio fischeri* (baisse de la luminescence) a été établie à 20 000 mg/L par Curtis *et al.* (1982) et par Kaiser et Palabrica (1991); elle est du même ordre de grandeur que les valeurs de la CI_{50} sur 15 minutes établies entre 13 260 et 14 830 mg/L dans une série de quatre tests réalisés par Harwood (1997b). Les CI_{25} calculées par Harwood (1997a) avec le même ensemble de données variaient entre 5 830 et 6 730 mg/L.

Portmann et Wilson (1971) ont obtenu une CL_{50} supérieure à 100 mg/L avec la crevette commune *Crangon crangon*.

2.4.1.2 Organismes terrestres

On possède peu d'informations sur la toxicité du DMF pour les plantes vasculaires terrestres. Szabo (1972) a observé que le DMF n'inhibe pas la germination du blé et des haricots à une concentration de 1 % (environ 10 000 mg/L), mais qu'il le fait à une concentration de 5 % (environ 50 000 mg/L); toutefois, il fournit peu d'informations utiles pour permettre d'évaluer la qualité des données. Le DMF entre dans la composition d'un antiparasitaire systémique utilisé au Canada pour la protection des semences de blé, d'orge, d'avoine, de seigle et de lin, utilisé dans une solution de 380 000 mg/L, à raison de 0,9 à 1,5 g par kg de semence. À ces concentrations, on pense que le produit ne devrait pas nuire à la germination des semences convenablement entreposées (PMRA, 1999). La CI_{25} mesurée de 4 900 mg/L pour la lenticule mineure (*Lemna minor*), une plante angiosperme aquatique, porte également à croire que les angiospermes terrestres ne sont peut-être pas sensibles au DMF (Peterson *et al.*, 1997). Il semble que l'organisme terrestre le plus sensible soit le champignon tellurique *Sclerotinia homeocarpa*, avec une CE_{50} (inhibition de la croissance) de 4 840 mg/L (Stratton, 1985). Les données recueillies portent à conclure que les plantes sont peu sensibles au DMF.

On n'a pas relevé d'informations portant sur les effets du DMF sur les animaux sauvages, mais un compte rendu des expériences réalisées sur des animaux de laboratoire (OMS, 1991) donne à conclure que la toxicité aiguë du DMF est faible pour toute une gamme d'espèces. Une seule étude d'inhalation chronique (2 ans) a été relevée dans la documentation scientifique récente (Malley *et al.*, 1994); les résultats obtenus sur des souris de laboratoire (inhalation) donnent une concentration minimale avec effet observé (CMEO) de 25 ppm (75 mg/m^3)[1] fondée sur les changements observés de la masse corporelle et de la chimie clinique (voir la section 2.4.3.4.1).

2.4.2 Effets atmosphériques abiotiques

La contribution éventuelle du DMF à la destruction de l'ozone stratosphérique, aux changements climatiques ou à la formation d'ozone troposphérique a été étudiée.

Comme le DMF n'est pas un composé halogéné, son potentiel de destruction de l'ozone (PDO) est nul (Bunce, 1996).

Les gaz qui sont responsables des changements climatiques absorbent avec une grande efficacité le rayonnement infrarouge dont la longueur d'onde oscille entre 7 et 13 µm, ce qui leur permet de capter le rayonnement thermique terrestre et de l'émettre à nouveau (Wang *et al.*, 1976; Ramanathan *et al.*, 1985). On a procédé à l'analyse du pire scénario pour déterminer si le DMF pouvait contribuer aux changements climatiques (Bunce, 1996), en présumant qu'il présentait le même pouvoir d'absorption de l'infrarouge que le composé de référence, le CFC-11. Le potentiel de réchauffement planétaire (PRP) s'est avéré être plutôt faible (très inférieur à 1 % de la valeur correspondant au composé de référence); le DMF est donc jugé sans effet en ce qui concerne les changements climatiques (Bunce, 1996; Environnement Canada, 2000).

[1] 1 ppm = 3 mg/m^3 (OMS, 1991).

La participation des COV à la formation de l'ozone troposphérique et au smog qui en découle est un processus complexe qui a fait l'objet d'études approfondies (p. ex., Dann et Summers, 1997). Le potentiel de création d'ozone photochimique (PCOP) peut être calculé à partir de la constante de vitesse de réaction avec les radicaux hydroxyles; toutefois, la valeur expérimentale de cette constante n'est pas connue et l'on ne peut qu'en faire une estimation. Les méthodes d'estimation portent à croire que la vitesse de réaction est grande et que la valeur du PCOP oscille entre 300 et 600 (Bunce, 1997). Il faut donc en conclure que le DMF risque de contribuer sensiblement à la formation d'ozone troposphérique. Il importe cependant de noter que ces conclusions s'appuient sur des estimations qui pourraient s'avérer trompeuses, étant donné l'incertitude qui entoure la détermination de la constante de vitesse de réaction avec les radicaux hydroxyles (Bunce, 1998b).

L'ozone troposphérique est formé par l'action du rayonnement solaire et des oxydes d'azote. Le taux relatif de formation de dioxyde d'azote à partir du DMF dans une chambre à smog était de 0,4 (toluène = 1), soit très proche de celui de l'acétone (0,3) (Laity *et al.*, 1973). Une étude plus récente du potentiel de formation d'ozone du DMF a été réalisée dans des chambres à smog extérieures; elle a donné un taux maximal de formation d'ozone à partir du DMF, par rapport à celui du propane, de 0,33, soit quatre fois moins que celui de l'acétone. (Sickles *et al.*, 1980). L'étude réalisée par Dann et Summers (1997) sur les 117 espèces d'hydrocarbures et de carbonyles les plus abondantes mesurées au Canada (DMF excepté) a montré que le propane et l'acétone viennent au 3^{e} et au 11^{e} rang des substances chimiques urbaines les plus abondantes dans l'air. Cependant, lorsque le classement est fondé sur le potentiel de formation d'ozone, le propane arrive au 18^{e} rang, et l'acétone sous le 30^{e} rang. Ce classement dépend de la concentration atmosphérique de la substance et du ratio de la constante de la vitesse de réaction avec les radicaux hydroxyles correspondant à la substance en question, par rapport à celle correspondant au propylène (Dann et Summers, 1997). Le rapport entre la réactivité du DMF et sa concentration atmosphérique relative donne une indication du potentiel de création d'ozone du DMF. En 1996, environ 4 000 t d'acétone auraient été rejetées dans l'atmosphère (NPRI, 1996), soit environ 266 fois plus que de DMF (voir la section 2.2.1). Compte tenu de ces informations et de la réactivité du DMF par rapport à celle de l'acétone, il semble que la contribution potentielle du DMF à la création d'ozone troposphérique soit faible.

2.4.3 Animaux expérimentaux et in vitro

2.4.3.1 Toxicité aiguë

Selon les résultats des tests d'exposition au DMF par voie orale ou cutanée, par inhalation ou par voie parentérale, la toxicité aiguë du DMF semble faible pour de nombreuses espèces. Les doses létales sont généralement de l'ordre du gramme par kilogramme de masse corporelle pour les voies d'administration orale, cutanée et parentérale, et de l'ordre du gramme par mètre cube pour l'exposition par inhalation. Les signes cliniques de l'exposition aiguë comprennent la dépression générale, l'anesthésie, la perte d'appétit, la perte de masse corporelle, les tremblements, une respiration laborieuse, les convulsions, les hémorragies du nez et de la bouche, les lésions hépatiques et le coma conduisant au décès. Lorsque les protocoles expérimentaux prévoyaient un examen histopathologique, les lésions étaient surtout observées dans le foie (OMS, 1991).

2.4.3.2 Irritation et sensibilisation

L'IARC (1999), l'OMS (1991) et Kennedy (1986) ont étudié les effets du DMF sur la peau et les yeux; ils n'ont observé que des effets légers à modérés. Une application unique de DMF pur sur la peau rasée de souris à raison de 1 à 5 g/kg-m.c. (conditions précises d'exposition non indiquées) a provoqué une légère irritation cutanée transitoire à la concentration variant entre 2,5 à 5 g/kg-m.c., tandis qu'un traitement similaire réalisé sur des lapins à une concentration atteignant jusqu'à 0,5 g/kg-m.c. est restée sans effet (Kennedy, 1986; OMS, 1991). Des applications répétées (tous les 15 ou 28 jours) de 1 à 2 g/kg-m.c. n'ont provoqué aucun effet local marqué sur la peau des rats ou des lapins. L'injection d'une solution aqueuse à 100 % ou à 50 % de DMF dans les yeux de lapins a provoqué des lésions cornéennes modérées et des conjonctivites modérées à graves, certains dommages restant évidents 14 jours plus tard (Kennedy, 1986; OMS, 1991; IARC, 1999).

2.4.3.3 Toxicité à court terme et toxicité subchronique

Les études soignées portant sur un ensemble complet de paramètres d'évaluation sont limitées aux enquêtes récentes sur les effets subchroniques dont les résultats font l'objet du présent examen. Il existe un certain nombre d'études à court terme, surtout parmi les plus anciennes, qui ont principalement porté sur l'examen d'effets particuliers consécutifs à l'exposition à une concentration unique. Ces études ne renseignent pas davantage sur la toxicité du DMF, mais elles confirment l'existence d'une gamme d'effets hépatiques qui, envisagés globalement, correspondent aux résultats observés lors des expériences réalisées sur des rats et qui démontrent que les plus faibles concentrations de la substance provoquent une modification des enzymes hépatiques et une augmentation du poids du foie tandis que les concentrations les plus élevées provoquent des changements histopathologiques dégénératifs, la mort des cellules et une augmentation des teneurs en enzymes sériques du foie. Les résultats d'une étude limitée à court terme réalisée sur des singes démontrent par ailleurs que cette espèce est moins sensible que les rats aux effets du DMF (Hurtt *et al.*, 1991).

La seule étude à court terme ayant cherché à caractériser une relation dose-effet pour les fonctions hépatiques a démontré l'existence d'une augmentation du rapport du poids du foie sur la masse corporelle liée à la dose administrée, significative à tous les niveaux d'exposition, ainsi qu'une augmentation de la teneur en glucuronosyltransférase de l'uridine diphosphate à tous les niveaux d'exposition de rats Wistar mâles exposés pendant 2 semaines à des concentrations d'environ 0, 14, 70 ou 140 mg/kg-m.c. de DMF par jour dans l'eau potable (Elovaara *et al.*, 1983).

Les données disponibles des études à court terme de la toxicité aiguë montrent également que les concentrations très élevées (c'est-à-dire 475 mg/kg-m.c. par jour et plus, en injection sous-cutanée chez des rats) influent sur le métabolisme des enzymes, et notamment sur le métabolisme du glutathion (malgré l'absence de cohérence observée entre les changements obtenus avec deux concentrations différentes), et provoquent une baisse de la teneur en cytochromes P450 des microsomes hépatiques (Imazu *et al.*, 1992, 1994; Fujishiro *et al.*, 1996).

2.4.3.3.1 Inhalation

Le NTP (1992a) a procédé à un essai biologique de toxicité subchronique portant sur des rats F344 au cours duquel des mâles et des femelles ont été exposés à des concentrations de 0, 50, 100, 200, 400 ou 800 ppm (0, 150, 300, 600, 1 200 ou 2 400 mg/m^3) de DMF pendant 13 semaines, à raison de 5 jours

par semaine et de 6 heures par jour. Les chercheurs ont fixé à 200 ppm (600 mg/m^3) la concentration de DMF sans effet nocif observé (CSENO) pour les deux sexes, en s'appuyant sur l'absence de lésions histopathologiques dans le foie. Les concentrations de 400 et 800 ppm (1 200 et 2 400 mg/m^3) provoquaient une nécrose légère à modérée des cellules hépatiques chez les deux sexes, les lésions étant plus graves chez les femelles. Par ailleurs, chez les mâles, les concentrations de 100 ppm (300 mg/m^3) et plus ont provoqué une augmentation significative du poids absolu et relatif du foie, malgré l'absence d'une relation dose-effet nette puisque les poids mesurés diminuaient aux concentrations les plus élevées. La teneur en cholestérol sérique a augmenté à tous les niveaux d'exposition, sans toutefois laisser constater une nette relation dose-effet. Chez les mâles au jour 24, on a observé une augmentation liée à la dose de la teneur sérique en alanine-aminotransférase (ALT) (significative à tous les niveaux d'exposition); toutefois, au jour 91, l'augmentation n'était significative que chez les sujets exposés à une concentration de 400 ppm (1 200 mg/m^3). Au jour 91, on observait également une augmentation liée à la dose de la teneur sérique en sorbitol-déshydrogénase chez les mâles (significative à 200 ppm [600 mg/m^3]). Chez les femelles, tous les niveaux d'exposition ont provoqué une augmentation significative du poids relatif du foie, la concentration la plus élevée entraînant une baisse du poids. Tous les niveaux d'exposition ont entraîné une hausse significative de la teneur en cholestérol sérique chez les femelles, sans laisser voir de nette relation dose-réponse. Au jour 91, l'exposition à des concentrations de 200 ppm (600 mg/m^3) ou plus a provoqué une augmentation de la teneur sérique en sorbitol-déshydrogénase et en isocitrate-déshydrogénase.

Craig *et al.* (1984) ont exposé des rats F344 mâles et femelles à des concentrations de DMF de 0, 150, 300, 600 ou 1 200 ppm (0, 450, 900, 1 800 ou 3 600 mg/m^3) pendant 12 semaines, à raison de 5 jours par semaine et de 6 heures par jour. Ils ont observé peu de signes évidents de toxicité. La dose la plus élevée a provoqué une baisse significative de la masse corporelle chez les deux sexes. Les doses les plus élevées ont provoqué certains changements des paramètres chimiques et hématologiques cliniques. Chez les mâles, la teneur en cholestérol sérique n'a significativement augmenté qu'à la concentration la plus élevée. La teneur en phosphatase alcaline (PA) sérique a été réduite, à partir d'une concentration de 300 ppm (900 mg/m^3), proportionnellement à la dose employée. Chez les femelles, la teneur en cholestérol a significativement augmenté aux concentrations de 600 et 1 200 ppm (1 800 et 3 600 mg/m^3). Contrairement à ce qu'on avait observé chez les mâles, la teneur en PA sérique a augmenté en affichant une relation dose-effet significative aux deux concentrations les plus élevées. Les données sur le poids des organes n'ont pas été présentées. Des changements histopathologiques observés dans le foie aux doses les plus élevées étaient à peine visibles à 300 ppm (900 mg/m^3) et inexistants à 150 ppm (450 mg/m^3). La concentration minimale avec effet nocif observé (CMENO) pour les deux sexes était de 300 ppm (900 mg/m^3); cette mesure était fondée sur l'observation de légers changements histopathologiques dans le foie (concentration sans effet observé [CSEO] = 150 ppm [450 mg/m^3]).

Des souris B6C3F1 ont été exposées à des concentrations de 0, 50, 100, 200, 400 ou 800 ppm (0, 150, 300, 600, 1 200 ou 2 400 mg/m^3) pendant 13 semaines, à raison de 5 jours par semaine et de 6 heures par jour (NTP, 1992a). On a observé une augmentation significative du poids relatif du foie chez les deux sexes à toutes les concentrations, mais la relation dose-effet n'était pas nette. Chez les femelles, le poids absolu du foie a augmenté significativement à toutes les concentrations, sans laisser voir non plus de relation dose-effet nette. On a observé une hypertrophie centrolobulaire des cellules hépatiques (légère à moyenne) chez tous les mâles exposés et chez les femelles exposées à une concentration de 100 ppm (300 mg/m^3) ou plus (CMEO = 50 ppm [150 mg/m^3]).

Craig *et al.* (1984) ont exposé des souris B6C3F1 à des concentrations de 0, 150, 300, 600 ou 1 200 ppm (0, 450, 900, 1 800 ou 3 600 mg/m^3) pendant 12 semaines, à raison de 5 jours par semaine et de 6 heures par jour. Le taux de mortalité a atteint 10 % à 600 ppm (1 800 mg/m^3) et 40 % à 1 200 ppm (3 600 mg/m^3). Aucun effet nocif n'a été observé sur les caractéristiques chimiques hématologiques ou cliniques. On a observé chez toutes les souris exposées des inclusions cytomégaliques dont la fréquence et la gravité étaient liées à la concentration (CMEO = 150 ppm [450 mg/m^3]).

Hurtt *et al.* (1992) ont exposé des macaques de Buffon (3 mâles et 3 femelles) à des concentrations de 0, 30, 100 ou 500 ppm (0, 90, 300 ou 1 500 mg/m^3) pendant 13 semaines, à raison de 5 jours par semaine et de 6 heures par jour. Deux mâles ont été retenus pour une période supplémentaire d'observation de 13 semaines après la fin du traitement. Le protocole incluait l'examen microscopique d'une gamme complète de tissus prélevés sur tous les animaux. On a également évalué la morphologie des spermatozoïdes et la cytologie vaginale de tous les sujets. On n'a observé aucun signe évident de toxicité, aucun effet sur le gain pondéral, l'hématologie, la chimie clinique, l'analyse des urines, le poids des organes ni aucun effet histopathologique attribuable au DMF chez les sujets exposés à des concentrations atteignant jusqu'à 500 ppm (1 500 mg/m^3), ce qui a conduit les chercheurs à conclure que le singe est beaucoup moins sensible à cette substance que le rat ou la souris (Hurtt *et al.*, 1992).

Les autres études de l'exposition par inhalation avaient une portée limitée ou faisaient l'objet d'un rapport incomplet (Massmann, 1956; Clayton *et al.*, 1963; Cai et Huang, 1979; Arena *et al.*, 1982).

2.4.3.3.3 Ingestion

Des rats Crl:CD ont été exposés à des concentrations de DMF de 0, 10, 50 ou 250 mg/kg-m.c. par jour, dans le cadre d'une étude alimentaire de 90 jours (Haskell Laboratory, 1960; Kennedy et Sherman, 1986). De légers effets sur le foie (hypertrophie des cellules hépatiques) et sur le sang (anémie, leucocytose) ont été observés chez les sujets exposés à 50 mg/kg-m.c. par jour, tandis que la concentration maximale de 250 mg/kg-m.c. par jour entraînait une baisse du gain pondéral, une légère anémie, la leucocytose et l'hypertrophie des cellules hépatiques. Il semble que la concentration la plus élevée ait augmenté la teneur en cholestérol sérique chez les animaux des deux sexes, mais aucune analyse statistique n'a été présentée. La CSEO était de 10 mg/kg-m.c. par jour. La concentration minimale avec effet observé (CMEO), fondée sur une augmentation sensible du poids relatif du foie des mâles, était de 50 mg/kg-m.c. par jour.

Une deuxième étude portant sur des groupes expérimentaux plus grands, une souche différente (Wistar) et un examen plus complet des tissus a laissé constater une inhibition de la croissance, mais aucune lésion des tissus chez les sujets exposés par voie orale à des concentrations de DMF d'environ 235 mg/kg-m.c. par jour pendant 15 semaines (Becci *et al.*, 1983). La CMEO fondée sur une augmentation significative du poids relatif du foie des femelles aux deux concentrations les plus élevées était de 69 mg/kg-m.c. par jour (CSEO = 20 mg/kg-m.c. par jour).

Dans l'étude correspondante réalisée sur des souris CD-1, on a procédé à l'administration de DMF dans la nourriture (mâles : 0, 22, 70 ou 246 mg/kg-m.c. par jour; femelles : 0, 28, 96 ou 326 mg/kg-m.c. par jour) pendant 17 semaines. Aucun signe évident de toxicité n'a été relevé et aucun effet n'a été observé non plus sur la morphologie des globules sanguins, la biochimie du sang ou les

paramètres urinaires (Becci *et al.*, 1983). L'examen microscopique d'une large gamme de tissus n'a révélé que des effets légers sur le foie pour la majorité des mâles et des femelles exposés à de fortes doses de DMF. On a noté une augmentation liée à la dose du poids relatif du foie à toutes les concentrations, mais ce rapport n'était significatif que chez les femelles exposées à des doses moyennes à élevées et chez les mâles exposés à des doses élevées. En s'appuyant sur l'augmentation significative du poids relatif du foie chez les femelles, les chercheurs ont déterminé une CMEO de 96 mg/kg-m.c. par jour (CSEO = 28 mg/kg-m.c. par jour).

Dans une présentation au *Office of Toxic Substances* de la *U.S. Environmental Protection Agency*, BASF (1984) indiquait n'avoir observé aucun effet nocif chez des chiens de race beagle (quatre mâles et quatre femelles par groupe) exposés par voie orale à des doses de 0, 1,4, 7,0 ou 34,8 mg/kg-m.c. par jour (CSEO = 34,8 mg/kg-m.c. par jour) pendant 13 semaines. Le protocole comprenait la mesure de la consommation d'aliments, le gain pondéral, des tests de l'ouïe, des examens ophthalmoscopiques, des études cliniques en laboratoire, la mesure du poids des organes et des observations histopathologiques.

2.4.3.4 Toxicité chronique et carcérogénicité

Nous nous limitons dans cette section aux études au cours desquelles des animaux ont été exposés au DMF par inhalation et par ingestion. Il existe des études pertinentes sur l'exposition des animaux de laboratoire par injection (Herrold, 1969; Kommineni, 1973), mais ces dernières n'ajoutent pas d'informations supplémentaires utiles à l'évaluation de la toxicité chronique ni à la prépondérance de la preuve du pouvoir cancérogène.

2.4.3.4.1 Inhalation

Malley *et al.* (1994) ont exposé des rats Crl:CD BR à des concentrations de vapeur de DMF de 0, 25, 100 ou 400 ppm (0, 75, 300 ou 1 200 mg/m^3) pendant 24 mois, à raison de 5 jours par semaine et de 6 heures par jour. Ils n'ont relevé aucun signe évident de toxicité, à part une réduction du gain pondéral chez les sujets exposés à 400 ppm (1 200 mg/m^3) et, dans une moindre mesure et vers la fin de l'étude, chez les mâles exposés à 100 ppm (300 mg/m^3). Les paramètres hématologiques étaient normaux, tout comme les résultats des analyses d'urine. On observait une augmentation liée à la dose de l'activité de la sorbitol-déshydrogenase sérique (indicative d'effets hépatiques) chez les mâles et les femelles exposés à 100 et à 400 ppm (300 et 1 200 mg/m^3). Le poids relatif du foie augmentait chez les deux sexes à la concentration de 400 ppm (1 200 mg/m^3), et l'examen microscopique a révélé des lésions hépatiques (hypertrophie centrolobulaire des cellules hépatiques, accumulation de lipofuscine et d'hémosidérine, cellules claires et nécroses unicellulaires chez les mâles et les femelles exposés à une concentration élevée, et dégénérescence kystique focale chez les mâles) à 100 et à 400 ppm (300 et 1 200 mg/m^3). L'examen microscopique d'une vaste gamme de tissus prélevés chez les animaux exposés à de fortes doses (et de tissus particuliers prélevés sur les animaux exposés à de faibles doses) n'a laissé constater aucune autre lésion liée au traitement, sauf chez les femelles où l'on a observé une fréquence accrue de polypes sur le stroma de l'endomètre (1,7 %, 5,1 %, 3,4 % et 14,8 % pour les témoins et les sujets exposés à des doses faibles, moyennes et élevées respectivement). Les données de contrôle historiques provenant du même laboratoire indiquaient une fréquence très variable de ces polypes (2 à 15 % pour 14 groupes témoins, moyenne de 6,6 %). Les chercheurs ont conclu que le DMF n'était pas cancérogène pour les rats dans les conditions d'exposition testées. La CMEO (fondée sur une augmentation significative de l'hypertrophie centrolobulaire des cellules hépatiques chez les deux sexes,

une augmentation significative de l'accumulation hépatique de lipofuscine et d'hémosidérine chez les deux sexes et la nécrose unicellulaire hépatique chez les femelles) était de 100 ppm (300 mg/m^3) (CSEO = 25 ppm [75 mg/m^3]).

Des souris [Crl:CD 1 (ICR)BR] ont été exposées à des concentrations de 0, 25, 100 ou 400 ppm (0, 75, 300 or 1 200 mg/m^3) de DMF pendant 18 mois, à raison de 5 jours par semaine et de 6 heures par jour (Malley *et al.*, 1994). Les paramètres hématologiques n'ont pas été modifiés. Le poids relatif du foie a significativement augmenté chez les mâles, sous l'effet des deux concentrations les plus élevées. Des changements microscopiques ont été observés dans le foie à toutes les concentrations. Les chercheurs ont conclu que le DMF n'était pas cancérogène pour les souris dans les conditions mises à l'essai. La CMEO, fondée sur l'hypertrophie centrolobulaire des cellules hépatiques (mâles), la nécrose unicellulaire hépatique (mâles et femelles), et l'hyperphasie des cellules de Kupffer et l'accumulation de pigments (mâles), était de 25 ppm (75 mg/m^3).

2.4.3.4.2 Ingestion

Une étude inadéquate de la cancérogénicité au cours de laquelle on a administré à des rats BD du DMF dans l'eau potable à une concentration d'environ 10 ou 20 mg/kg-m.c. par jour, pendant 500 ou 250 jours respectivement, n'a laissé constater aucune preuve de la formation de tumeurs, mais la méthode d'examen des tissus n'a pas été décrite en détail (Druckrey *et al.*, 1967). L'ajout de concentrations de DMF variant de 1,0 à 6,6 % (environ 5 à 40 mg/kg-m.c. par jour) dans l'eau potable de gerbilles de Mongolie femelles, pour une période atteignant jusqu'à 200 jours, a entraîné de nombreux décès précoces aux concentrations de 1,7 % (environ 7 à 11 mg/kg-m.c. par jour) et plus, et tous les groupes exposés au DMF ont subi une dégénérescence du foie et une congestion des reins (Llewellyn *et al.*, 1974).

2.4.3.5 Génotoxicité

La discussion qui suit se limite aux résultats des essais de la mutation génique et de la cytogenèse, c'est-à-dire ceux qui sont les plus pertinents pour l'évaluation des effets du DMF sur la santé humaine.

Les résultats des essais de la mutation génique *in vitro* ont presque tous été négatifs. Sur les 20 essais relevés ayant porté sur *Salmonella*, 18 ont donné des résultats négatifs (Green et Savage, 1978; Purchase *et al.*, 1978; Baker et Bonin, 1981; Brooks et Dean, 1981; Garner *et al.*, 1981; Gatehouse, 1981; Ichinotsubo *et al.*, 1981; MacDonald, 1981; Martire *et al.*, 1981; Nagao et Takahashi, 1981; Richold et Jones, 1981; Rowland et Severn, 1981; Simmon et Shepherd, 1981; Skopek *et al.*, 1981; Venitt et Crofton-Sleigh, 1981; Antoine *et al.*, 1983; Falck *et al.*, 1985; Mortelmans *et al.*, 1986), et deux ont donné des résultats équivoques (Hubbard *et al.*, 1981; Trueman, 1981). Les résultats des six essais effectués sur *Escherichia coli* ont tous été négatifs (Gatehouse, 1981; Matsushima *et al.*, 1981; Mohn *et al.*, 1981; Thomson, 1981; Venitt et Crofton-Sleigh, 1981; Falck *et al.*, 1985).

Les essais relevés sur les effets cytogénétiques et sur la génotoxicité *in vitro* étaient moins nombreux que ceux ayant porté sur la mutation génique, mais les résultats étaient également en majorité négatifs. Les essais portant sur les aberrations chromosomiques (AC) ont donné des résultats négatifs quant aux lymphocytes humains (Antoine *et al.*, 1983) et aux ovaires de hamsters chinois (OHC) (Natarajan et van Kesteren-van Leeuwen, 1981) et marginalement positifs quant aux lymphocytes périphériques humains (Koudela et Spazier, 1979). Les essais portant sur le lymphome de la souris ont

donné des résultats négatifs dans trois cas (Jotz et Mitchell, 1981; Mitchell *et al.*, 1988; Myhr et Caspary, 1988) et des résultats marginalement positifs dans un autre (McGregor *et al.*, 1988). Les résultats d'essais réalisés *in vitro* sur l'échange de chromatides soeurs (ECS) ont été négatifs dans trois cas portant sur les OHC (Evans et Mitchell, 1981; Natarajan et van Kesteren-van Leeuwen, 1981; Perry et Thomson, 1981) et dans un autre portant sur les lymphocytes humains (Antoine *et al.*, 1983). Les essais sur la synthèse d'ADN non programmée (UDS) ont donné des résultats négatifs pour les fibroblastes humains (Agrelo et Amos, 1981; Robinson et Mitchell, 1981), les cellules hépatiques de souris (Klaunig *et al.*, 1984) et les cellules HeLa (Martin et McDermid, 1981). Des essais portant sur les cellules hépatiques de rats ont donné des résultats négatifs (Ito, 1982) et positifs (Williams, 1977). Des essais concernant la réparation de l'ADN réalisés sur les cellules hépatiques de souris (McQueen *et al.*, 1983) et de hamsters (McQueen *et al.*, 1983) ont également donné des résultats négatifs. Un essai portant sur la réparation de l'ADN réalisé sur des cellules hépatiques humaines a donné des résultats négatifs (McQueen *et al.*, 1988).

La base de données des études sur la génotoxicité *in vivo* est plus limitée que celle des études *in vitro*.

Deux essais adéquats portant sur la formation de micronoyaux ont donné des résultats négatifs (Kirkhart, 1981; Antoine *et al.*, 1983). Dans le second, les doses testées étaient trop différentes, même si la dose supérieure était limitante. Deux autres essais non assortis de témoins positifs ont également donné des résultats négatifs (Salamone *et al.*, 1981; Tsuchimoto et Matter, 1981). Il convient de noter que Salamone *et al.* (1981) n'ont observé aucun effet à des doses atteignant jusqu'à 80 % de la DL_{50}. Un essai au cours duquel on a observé une augmentation du nombre de micronoyaux dans la moelle épinière de souris a été décrit uniquement sous forme de résumé (Ye, 1987), mais la relation dose–effet n'était pas nette. Même si le protocole comprenait six concentrations, la plus élevée n'était que de 20 mg/kg-m.c. (la DL_{50} orale observée chez les animaux de laboratoire oscille entre 2 000 et 7 000 mg/kg-m.c.).

D'autres essais portant sur les dommages chromosomiques chez le rat (Sheveleva *et al.*, 1979; McGregor, 1981) et sur la létalité dominante chez le rat (Lewis *et al.*, 1979; McGregor, 1981; Cragin *et al.*, 1990) ont donné des résultats négatifs. La présentation sommaire des résultats (résumés, renseignements de sources secondaires) empêche d'en faire une évaluation critique.

Un essai adéquat réalisé sur des souris n'a permis d'observer aucune anomalie du sperme (Antoine *et al.*, 1983). D'autres essais portant sur des souris ont également fait état de résultats négatifs, sans toutefois présenter de données quantitatives (Topham, 1980, 1981) ou en se limitant à des données de sources secondaires (McGregor, 1981).

Les auteurs d'un rapport où l'on a fait état de l'absence d'ECS dans la moelle épinière de souris ont omis de présenter leurs données quantitatives (Paika *et al.*, 1981).

2.4.3.6 Toxicité pour la reproduction et le développement

2.4.3.6.1 Toxicité pour la reproduction

Des études portant sur la toxicité chronique et subchronique de l'exposition par inhalation ou par ingestion réalisées sur des rats ou des souris n'ont laissé constater aucun effet sur le poids des organes ni aucun effet histopathologique (Becci *et al.*, 1983; Craig *et al.*, 1984; Kennedy et Sherman, 1986; NTP, 1992a; Malley *et al.*, 1994). Dans plusieurs de ces essais biologiques, d'autres paramètres de la reproduction étaient également examinés, y compris la quantité, la densité et la motilité des spermatozoïdes et la durée du dioestrus chez les rats et les souris exposés pendant 13 semaines à des concentrations atteignant jusqu'à 800 ppm (2 400 mg/m^3) (NTP, 1992a), ainsi que le volume du sperme et la quantité, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes chez un nombre limité de singes exposés à une concentration de 500 ppm (1 500 mg/m^3) (Hurtt *et al.*, 1992). Aucune des ces études n'a cependant permis d'observer d'effets nocifs sur les paramètres de la reproduction aux concentrations inférieures à celles qui entraînaient des effets hépatiques; en fait, le seul effet signalé était le prolongement du dioestrus chez les rates exposées à 800 ppm (2 400 mg/m^3) pendant 13 semaines (NTP, 1992a).

On n'a relevé qu'un nombre limité d'études dont le protocole avait été conçu précisément pour évaluer la toxicité pour la reproduction. Dans une étude qui n'a été décrite que sous forme de résumé (Lewis *et al.*, 1979; Cragin *et al.*, 1990), l'exposition de rats Sprague-Dawley mâles à 30 ou à 300 ppm (90 ou 900 mg/m^3) pendant 5 jours à raison de 6 heures par jour n'avait causé aucun changement histopathologique dans les organes reproducteurs après 6 semaines. La mise en présence des mâles exposés et de femelles non exposées pendant 6 semaines après l'exposition a donné uniquement pour le groupe des mâles exposés à la concentration la plus faible un nombre réduit de fœtus viables par femelle.

Dans le cadre d'une étude portant sur plusieurs générations de souris Swiss, on a ajouté du DMF à l'eau potable des sujets à des concentrations de 0, 1 000, 4 000 ou 7 000 mg/L (NTP, 1992b; Fail *et al.*, 1998). Les portées produites par la génération F0 ont été sacrifiées immédiatement. À la semaine 16, les couples ont été séparés et les sujets des dernières portées ont été élevés pendant 21 jours avant d'être soumis à une évaluation de la fécondité de la F1. Une étude d'accouplements croisés a également été réalisée avec les souris F0. Le degré d'exposition le plus faible (1 000 mg/L; moyenne de 219 mg/kg-m.c. par jour) a été assimilé par les chercheurs à la dose tolérable maximale (CMEO) pour les souris F0, compte tenu de l'augmentation du poids relatif du foie chez les mâles et les femelles et de l'augmentation du poids relatif des reins et des surrénales chez les femelles. Les effets observés sur la reproduction des souris F0 comprenaient une baisse de la fertilité et de la fécondité aux concentrations de 4 000 et 7 000 mg/L. L'étude d'accouplements croisés a permis de déterminer que l'exposition influait sur les femelles. La taille des portées et le poids des petits de la génération F2 ont été réduits à toutes les doses. Le poids des mâles et des femelles F1 exposés aux deux doses les plus élevées a été réduit. Les poids relatif et le poids absolu du foie ont augmenté à toutes les doses étudiées. Les chercheurs ont conclu que la toxicité pour la reproduction et le développement ne se manifestait qu'aux deux doses les plus élevées (4 000 et 7 000 mg/L) chez les souris F0, et à toutes les doses chez les souris F1 ($\geq$ 1 000 mg/L).

2.4.3.6.2 Toxicité pour le développement

Les bases de données portant sur la toxicité pour le développement sont plus complètes. De nombreuses études ont été réalisées sur les effets d'une exposition par inhalation, par ingestion ou par voie cutanée chez de nombreuses espèces. Il importe d'insister ici sur les études soigneusement exécutées qui ont fait l'objet de rapports complets et dont les protocoles ont été décrits avec le plus de détails.

Les études de l'exposition au DMF par inhalation ou par ingestion ont laissé constater, dans le pire des cas, un effet faiblement tératogène, avec des malformations limitées aux doses élevées toxiques pour la mère (450 ppm [1 350 mg/m^3] dans l'exposition par inhalation chez les lapins; 503 mg/kg-m.c. par jour dans l'exposition par ingestion chez les rats), compte tenu de la masse corporelle de la mère et des signes de toxicité évidents relevés (Hellwig *et al.*, 1991). En général, le DMF n'a entraîné des effets principalement foetotoxiques qu'aux concentrations toxiques pour la mère (100 mg/kg-m.c. par jour en injection par cathéter dans l'estomac des rats) (Saillenfait *et al.*, 1997), mais il s'est avéré occasionnellement toxique même en l'absence d'une toxicité pour la mère (détermination fondée sur les observations de gain pondéral et les signes évidents de toxicité). Par exemple, Lewis *et al.* (1992) ont relevé un gain pondéral des mères chez des rats Crl:CD exposés à 300 ppm (900 mg/m^3) (CMEO pour la mère), mais non pas à 30 ppm (90 mg/m^3), concentration à laquelle ils observaient une réduction légère mais significative du poids du fœtus. Les poids moyens des fœtus du groupe témoin et des groupes exposés à la dose faible et à la dose élevée s'établissaient respectivement à 5,5 ± 0,2, 5,5 ± 0,4 et 5,3 ± 0,2 g ($p < 0,05$ pour les groupes à dose faible et élevée).

Les études d'exposition par voie cutanée ont donné des résultats similaires, les malformations n'étant observées chez les rats qu'aux doses toxiques pour la mère (détermination fondée uniquement sur le gain pondéral et les signes évidents de toxicité [944 mg/kg-m.c. par jour chez les rats; 400 mg/kg-m.c. par jour chez les lapins; 944 mg/kg-m.c. par jour chez les souris] (Hellwig *et al.*, 1991). Une étude relativement récente réalisée par d'autres chercheurs (Hansen et Meyer, 1990) n'a permis d'observer que des effets foetotoxiques (ossification retardée) aux doses (945 mg/kg-m.c. par jour) qui n'avaient aucun effet sur le gain pondéral maternel et qui ne laissaient constater aucun effet évident de toxicité pour la mère.

2.4.3.7 Effets neurologiques

On a isolé des fractions de cellules gliales de l'hémisphère cérébral gauche de rats Wistar mâles exposés au DMF dans l'eau potable pendant 2 ou 7 semaines, et déterminé l'activité de la protéinase acide et de la nucléotide-2',3' cyclique-phosphohydrolase-3' (Savolainen, 1981). L'hémisphère droit a servi à doser l'ARN et le glutathion, ainsi que l'activité de la succinate-déshydrogénase et de l'azoréductase. Après 2 semaines d'exposition à 0, 7, 35 ou 65 mg /kg-m.c. par jour, on a observé une augmentation liée à la dose de l'activité de la nucléotide-2',3' cyclique-phosphohydrolase-3', qui était significative ($p < 0.001$) à tous les niveaux d'exposition. Après 7 semaines d'exposition à 0, 8, 39 ou 75 mg/kg-m.c. par jour, l'ingestion d'eau potable a été significativement réduite à tous les niveaux d'exposition. On a également observé une réduction significative de l'activité de l'azoréductase et de la succinate-déshydrogénase (relation dose–effet inégale). Les auteurs ont laissé entendre que l'acide formique produit par le métabolisme pourrait avoir perturbé le métabolisme énergétique cérébral (CMEO = 7–8 mg/kg-m.c. par jour).

2.4.3.8 Immunotoxicité

Un essai prévisionnel local réalisé sur les ganglions lymphatiques de souris (souche non précisée) pour identifier des substances allergènes de contact a conduit à conclure à une augmentation significative de la prolifération cellulaire (détermination fondée sur une incorporation de thymidine dans les ganglions lymphatiques par suite d'une application locale quotidienne de 25 µL sur le dos des deux oreilles pendant 3 jours consécutifs) (Montelius *et al.*, 1996). Dans des essais subséquents, l'incorporation de thymidine chez les témoins traités avec un solvant au DMF était de 1,2 à 2,8 fois plus élevée que chez les souris naïves (Montelius *et al.*, 1998). Par contre, Kimber et Weisenberger (1989) n'ont détecté aucune différence de prolifération lors d'un essai sur les ganglions lymphatiques qui comparait les cellules de souris exposées au DMF (solvant) à celles de souris naïves.

2.4.3.9 Toxicocinétique et métabolisme

Le DMF absorbé est distribué uniformément et métabolisé principalement dans le foie pour être ensuite excrété relativement rapidement sous forme de métabolites dans l'urine. La voie métabolique principale comporte l'hydroxylation des groupes méthyles qui donne du N-(hydroxyméthyl)-N-méthylformamide (HMMF), le principal métabolite urinaire chez les humains et les animaux (figure 2). Le HMMF peut à son tour se décomposer en N-méthylformamide (NMF), et l'oxydation enzymatique de l'élément N-méthyl du NMF peut produire du N-(hydroxyméthyl)formamide (HMF) dont la décomposition ultérieure donne du formamide. L'oxydation du groupe formyle constitue une voie métabolique de rechange qui donne de la N-acétyl-S-(N-méthylcarbamoyl)cystéine (AMCC) : un autre métabolite urinaire des rongeurs et des humains. Une substance réactive intermédiaire dont la structure reste à déterminer (peut-être de l'isocyanate de méthyle) se forme dans ce cas; il s'agirait probablement du métabolite toxique, mais aucune preuve expérimentale directe ne permet encore de l'affirmer.

Les données recueillies sur des animaux expérimentaux indiquent que le métabolisme du DMF est saturé aux concentrations élevées (100 à 500 ppm [300 à 1 500 mg/m^3]) (Hundley *et al.*, 1993a,b). Selon les résultats d'études antérieures, il est même possible que le DMF inhibe son propre métabolisme à des concentrations beaucoup plus élevées (>2 000 ppm [>6 000 mg/m^3]). Les concentrations plasmatiques du DMF sont plus élevées chez les rats et les souris que chez les singes. Une exposition répétée accroît la capacité métabolique chez les rats et les souris, mais cette réaction n'a pas été démontrée clairement chez les singes (Hundley *et al.*, 1993a,b).

Les données sur les variations interspécifiques du métabolisme empruntant la voie probablement toxique sont limitées à quelques études récentes. Dans la seule étude au cours de laquelle les variations interspécifiques ont été examinées (Mráz *et al.*, 1989), la proportion excrétée sous forme d'AMCC était la plus élevée chez les rats, suivis des hamsters et des souris. La comparaison de ces résultats avec ceux d'une étude réalisée sur des volontaires humains et les études des populations soumises à une exposition professionnelle indiquent que la proportion du DMF métabolisée par la voie probablement toxique chez les humains pourrait être plus élevée que chez les animaux expérimentaux. Les résultats des études effectuées sur des volontaires humains confirment l'hypothèse selon laquelle la formation de l'AMCC pourrait être précédée d'une liaison protéinique réversible à effet limitant d'un intermédiaire métabolique réactif du DMF, et qu'il pourrait s'agir de l'isocyanate de méthyle (Mráz et Nohová, 1992a,b).

Il existe entre le DMF et l'alcool une interaction métabolique encore mal connue, mais qui est probablement due à l'inhibition concurrentielle de l'alcool-déshydrogénase.

Angerer *et al.* (1998) ont indiqué que l'hémoglobine de sujets soumis à une exposition professionnelle au DMF contient des résidus de valine N-carbamoylée dérivés de l'isocyanate de méthyle, le précurseur vraisemblable de l'AMCC. Le métabolisme *in vitro* du DMF en HMMF par les microsomes hépatiques humains a également été démontré. L'ajout au mélange d'incubation d'un anticorps contre le cytochrome P450 2E1 du foie du rat inhibe très efficacement le métabolisme du DMF (Mráz *et al.*, 1993).

2.4.4 Humains

Comme le laissent conclure les résultats des études effectuées sur des animaux expérimentaux, les données provenant d'études de cas et d'études transversales réalisées sur des populations soumises à une exposition professionnelle montrent de façon générale que le foie est l'organe cible de la toxicité du DMF chez les humains. Le profil des effets est conforme à celui observé chez les animaux expérimentaux : symptômes apparentés, augmentation des teneurs en enzymes sériques du foie et effets histopathologiques.

2.4.4.1 Cancer

Les données sur la fréquence des cas de cancer et sur la mortalité attribuable à cette maladie liée à l'exposition au DMF sont limitées à des rapports de cas de tumeurs testiculaires, à des études isolées réalisées avec soin et bien décrites portant sur des cohortes et à des études cas-témoin portant sur des populations soumises à une exposition professionnelle (Chen *et al.*, 1988a; Walrath *et al.*, 1989). Dans l'étude d'une cohorte de 3 859 travailleurs actifs présentant un risque d'exposition au DMF et au DMF et à l'acrylonitrile (ACN) dans une fabrique de fibres, la fréquence des cas de cancer de la cavité buccale et du pharynx, des poumons, de la prostate, de l'estomac, du système nerveux et de la vessie a été examinée par rapport à la concentration et, pour certains types de tumeurs, à la durée d'exposition et a été comparée aux taux mesurés à l'échelle de l'entreprise et à l'échelle du pays. Les degrés d'exposition ont été classés comme suit : faible (environ <10 ppm [<30 mg/m^3]); modéré (parfois plus de 10 ppm [30 mg/m^3]); élevé. Les données quantitatives n'ont cependant pas été présentées (Chen *et al.*, 1988a). Les femmes ont été exclues des analyses à cause de leur petit nombre. Dans une étude cas-témoin supplémentaire, des cas de cancer de la cavité buccale et du pharynx (n = 39), du foie (n = 6), de la prostate (n = 43) et des testicules (n = 11), ainsi que de mélanome malin de la peau (n = 39) ont été relevés chez environ 8 700 travailleurs de quatre installations distinctes : une usine de production de DMF, deux usines de fibres acryliques utilisant le DMF en guise de solvant de filature et une autre utilisant le DMF en guise de solvant des encres (Walrath *et al.*, 1989).

Trois cas de tumeurs des cellules germinatives testiculaires ont été relevés entre 1981 et 1983 par Ducatman *et al.* (1986) parmi 153 hommes de race blanche qui réparaient les surfaces extérieures et les composantes électriques d'avions de chasse F4 Phantom aux États-Unis. Cette découverte a conduit à d'autres études réalisées dans deux autres ateliers distincts : le premier servant à la réparation d'avions F4 Phantom, et l'autre à la réparation d'autres types d'avions. Quatre des 680 travailleurs de l'atelier de réparation d'avions F4 Phantom ont été atteints d'un cancer des cellules germinales testiculaires (on en prévoyait environ un) diagnostiqué entre 1970 et 1983. Aucun cas de cancer n'a été relevé dans l'autre atelier. Les sept hommes atteints de cancer avaient consacré de nombreuses années de leur vie active à

la réparation d'avions; ils avaient également été exposés à de nombreux autres types de solvants, mais le seul qui était particulier à l'installation de réparation des avions F4 Phantom était un mélange contenant 80 % de DMF (20 % de substances non identifiées). Trois des hommes atteints avaient été exposés à ce mélange sans l'ombre d'un doute, et trois autres y avaient probablement été exposés. Cinq des sept cas étaient des séminomes, et deux étaient des carcinomes des cellules embryonnaires.

Levin *et al.* (1987) et Frumin *et al.* (1989) ont signalé trois cas de carcinomes des cellules embryonnaires des testicules chez les travailleurs d'une tannerie américaine où l'on utilisait du DMF et une large gamme de teintures et de solvants, y compris des toxines testiculaires comme le 2-éthoxyéthanol et l'acétate de 2-éthoxyéthanol. La période de latence variait de 8 à 14 ans. Les efforts de dépistage du cancer chez 51 des 83 travailleurs de la tannerie où les trois premiers cas avaient été observés n'ont donné aucun résultat (Calvert *et al.*, 1990).

Une étude comparative du taux de cancer mesuré dans une usine de production de fibres, du taux dans l'ensemble de la compagnie et du taux national n'a laissé constater aucune augmentation de la fréquence des cas de cancer des testicules parmi les 2 530 employés actifs exposés uniquement au DMF. Lorsque les données de cette cohorte ont été combinées à celles des 1 329 travailleurs exposés au DMF et à l'ACN, on n'a observé qu'un seul cas de cancer testiculaire alors qu'on en prévoyait 1,7 (intervalles de confiance [IC] non précisés) (Chen *et al.*, 1988a).

Aucune augmentation de la fréquence des cas de cancer des testicules n'a été observée (ratio d'incidence approché [*odds ratio*] = 0,91; IC à 95 % = 0,1–8,6; nombre de cas observés = 11) dans l'étude cas-témoin décrite ci-dessus et dans laquelle les cas étaient tirés d'une population d'environ 8 700 travailleurs ayant participé à la production ou ayant utilisé du DMF dans quatre usines distinctes (Walrath *et al.*, 1989, 1990). L'exposition possible au DMF a été jugée faible à modérée, compte tenu d'une combinaison du titre du poste et du lieu de travail de chacun, ainsi que des données de surveillance.

Chen *et al.* (1988a) ont observé une hausse significative du taux de cancer de la prostate (10 cas relevés comparativement à une prévision de 5,1 fondée sur le taux pour l'ensemble de la compagnie ou de 5,2 fondée sur le taux national; $p < 0,10$ pour les deux comparaisons) chez 3 859 travailleurs exposés au DMF seulement ou au DMF et à l'ACN. Cependant, lorsqu'on n'a tenu compte que des travailleurs exposés au DMF (2 530), le taux d'incidence normalisé (TIN) (4 cas observés contre une prévision de 2,4 compte tenu des taux pour l'ensemble de la compagnie) n'était pas significatif. Le ratio d'incidence approché pour le cancer de la prostate dans l'étude cas-témoin des 8 700 travailleurs exposés au DMF dans quatre installations n'était pas significativement élevé (1,48; IC à 95 % = 0,59–3,74; 43 cas) (Walrath *et al.*, 1989, 1990). Lorsque des analyses séparées ont été réalisées dans chacune des quatre installations, l'augmentation de l'incidence n'a été observée qu'à une seule d'entre elles où l'exposition au DMF était moindre, et le nombre de cas moins élevé que dans les autres installations. L'ajustement pour tenir compte de la période présumée de latence n'a pas modifié le ratio d'incidence approché. Il n'y avait pas de rapport avec la durée d'exposition.

Chen *et al.* (1988a) ont eux aussi signalé une hausse significative de la fréquence du cancer de la cavité buccale et du pharynx (9 cas observés contre une prévision de 1,6, compte tenu des taux pour l'ensemble de la compagnie; $p < 0,10$) chez les 2 530 travailleurs exposés au DMF (intervalles de confiance non précisés). La combinaison de ces données avec celles des 1 329 travailleurs exposés à la fois au DMF et à l'ACN a donné une augmentation significative (11 cas observés) comparativement à la

prévision fondée sur le taux pour l'ensemble de la compagnie (3,2; $p < 0,01$), mais non significative comparativement à la prévision fondée sur les taux nationaux (6,6). Il n'y avait pas de rapport avec le degré, ni avec la durée d'exposition. Tous les travailleurs fumaient beaucoup et depuis longtemps. Il n'existait pas de risque accru de cancer de la cavité buccale ou du pharynx dans l'étude cas-témoin des travailleurs des quatre usines susmentionnées (ratio d'incidence approché = 0,89; IC à 90 % = 0,35–2,29, 39 cas) (Walrath *et al.*, 1989, 1990).

2.4.4.2 Effets sur le foie

Les descriptions des cas de travailleurs ayant subi une exposition aiguë au DMF confirment que le foie est l'organe cible, et que la toxicité se traduit par des effets hépatiques et des troubles apparentés du système digestif. Les symptômes signalés comprennent des douleurs abdominales, l'anorexie, l'incoordination et l'ictère, ainsi que la nausée, les vomissements et la diarrhée; des cas d'irritation nasale et cutanée ont également été signalés (Tolot *et al.*, 1968; Potter, 1973; Chary, 1974; Chivers, 1978; Guirguis, 1981; Paoletti *et al.*, 1982a,b; Riachi *et al.*, 1993; Drouet D'Aubigny *et al.*, 1998; Huang *et al.*, 1998). Des changements ont également été observés au niveau des fonctions hépatiques (Weiss, 1971; Potter, 1973; Guirguis, 1981; Paoletti *et al.*, 1982b; Riachi *et al.*, 1993; Drouet D'Aubigny *et al.*, 1998) et de la morphologie (Tolot *et al.*, 1968; Riachi *et al.*, 1993). Dans un des rares rapports où l'on a donné un certain aperçu de la gravité de l'exposition, une déficience hépatique (marquée par une augmentation des concentrations sériques d'ALT, d'aspartate-aminotransférase [AST], de PA et de bilirubine ainsi qu'une hépatite fulminante et l'ictère) a été observée chez une femme qui avait ingéré environ 0,6 g /kg-m.c. de DMF (dans une préparation contenant d'autres ingrédients) en tentant de se suicider (Nicolas *et al.*, 1990).

L'intolérance à l'alcool, caractérisée par la rougeur de la face, les étourdissements, la nausée et l'oppression thoracique, a été largement reconnue chez les travailleurs exposés au DMF (Lyle, 1979; Lyle *et al.*, 1979; Lauwerys *et al.*, 1980; Yonemoto et Suzuki, 1980; Paoletti et Iannaccone, 1982; Paoletti *et al.*, 1982a; Tomasini *et al.*, 1983; Cirla *et al.*, 1984; Redlich *et al.*, 1988, 1990; Wang *et al.*, 1989, 1991; Cai *et al.*, 1992; Fiorito *et al.*, 1997; Wrbitzky, 1999). Ces symptômes ont été attribués à des cas d'exposition à des concentrations de 10 ppm (30 mg/m^3) (Lauwerys *et al.*, 1980; Yonemoto et Suzuki, 1980; Cai *et al.*, 1992; Fiorito *et al.*, 1997); certains travailleurs ont réagi à des concentrations d'à peine 1,2 ppm (3.6 mg/m^3) (Wrbitzky, 1999).

De nombreuses études transversales ont permis de mesurer les teneurs en enzymes sériques du foie au sein des populations soumises à une exposition professionnelle au DMF. Le tableau suivant résume les informations recueillies dans le cadre de ces études sur la relation dose-effet.

Concentration[1]	Effet sur les enzymes hépatiques	Population exposée	Variables confusionnelles	Référence(s)
<10–60 ppm échantillonnage aréolaire aléatoire	augmentation	183 travailleurs	certains travailleurs ont également été exposés à des solvants	Wang *et al.*, 1989 (résumé), 1991
10–42 ppm échantillonnage aréolaire	augmentation	13 travailleurs	détails limités	Yang *et al.*, 1994 (résumé)
1–27 ppm	pas d'effet	27 travailleurs		Paoletti et Iannaccone, 1982 (résumé en anglais)

Concentration[1]	Effet sur les enzymes hépatiques	Population exposée	Variables confusionnelles	Référence(s)
5–20 ppm	augmentation (degré de signification non précisé)	13 travailleurs	exposition à des solvants	Tomasini *et al.*, 1983 (résumé en anglais)
3–20 ppm (MPT, 7 ppm) échantillonnage individuel	**augmentation significative**	**100 travailleurs**		**Cirla *et al.*, 1984**
0,3–15,5 ppm (habituellement <10 ppm) échantillonnage aréolaire statique	pas d'effet	22 travailleurs		Lauwerys *et al.*, 1980
1–5 ppm échantillonnage individuel et aréolaire	pas d'effet	6 travailleurs		Yonemoto et Suzuki, 1980
4–8 ppm (moyenne, 6 ppm) échantillonnage non précisé	**pas d'effet**	**28 travailleurs**		**Catenacci *et al.*, 1984**
0,2–8 ppm échantillonnage aréolaire	augmentation (signification non précisée)	26 travailleurs	exposition simultanée à l'ACN	Major *et al.*, 1998
7 ppm échantillonnage aréolaire de lieux de travail différents	**augmentation significative**	**75 travailleurs**		**Fiorito *et al.*, 1997**
0,1–7 ppm échantillonnage individuel	pas d'effet	207 travailleurs	certains travailleurs ont également été exposés au toluène	Cai *et al.*, 1992
Jusqu'à 2,3 ppm échantillonnage individuel	pas d'effet	126 travailleurs		Wrbitzky et Angerer, 1998; Wrbitzky, 1999

[1] 1 ppm = 3 mg/m^3.

On a observé des hausses des teneurs en enzymes sériques dans le foie de 183 travailleurs exposés à des concentrations de DMF variant de <10 à 60 ppm (<30 à 180 mg/m^3) (et à d'autres solvants) (Wang *et al.*, 1991), ainsi que dans un groupe plus petit (n = 13) de personnes exposées à des concentrations variant de 10 à 42 ppm (30 à 126 mg/m^3) (Yang *et al.*, 1994 [résumé]). Des hausses des teneurs en enzymes sériques du foie ont également été observées chez 2 travailleurs d'un groupe de 13 exposés à 5–20 ppm (15–60 mg/m^3) de DMF (et d'autres solvants) (Tomasini *et al.*, 1983). Cirla *et al.* (1984) ont observé une hausse significative des teneurs en enzymes sériques dans le foie de 100 travailleurs exposés à une concentration moyenne pondérée par rapport au temps (MPT) de 7 ppm (21 mg/m^3) (étendue de 3–20 ppm [9–60 mg/m^3]). Major *et al.* (1998) ont signalé une hausse de la teneur en enzymes sériques (degré de signification non précisé) chez 26 travailleurs exposés à 0,2–8 ppm (0,6–24 mg/m^3) de DMF en même temps qu'à de l'ACN, et Fiorito *et al.* (1997) ont observé une hausse significative chez 12 travailleurs d'un groupe de 75 exposés à 7 ppm (21 mg/m^3) de DMF. On n'a pas observé de hausse de la teneur en enzymes sériques dans le foie de 22 travailleurs exposés à « <10 ppm » (<30 mg/m^3) (Lauwerys *et al.*, 1980), de 6 travailleurs exposés à 1–5 ppm (3–15 mg/m^3) (Yonemoto et Suzuki, 1980), de 28 travailleurs exposés à une concentration moyenne de 6 ppm

(18 mg/m^3) (Catenacci *et al.*, 1984), de 207 travailleurs exposés à 0,1–7 ppm (0,3–21 mg/m^3) (Cai *et al.*, 1992), ni de 126 travailleurs exposés à des concentrations atteignant jusqu'à 2,3 ppm (6.9 mg/m^3) (Wrbitzky, 1999).

Malgré les variations considérables observées dans la taille des populations étudiées, l'importance et la durée de l'exposition, l'importance de l'exposition à d'autres substances et la qualité des comptes rendus de ces études, on constate une tendance cohérente à l'augmentation de la teneur en enzymes sériques chez les travailleurs exposés à des doses de DMF relativement élevées, confirmée par certaines études de surveillance individuelle. En résumé, les résultats concernant la relation dose-effet sont cohérents d'une étude à l'autre, et l'augmentation de la teneur en enzymes sériques dans le foie n'est pas observée aux concentrations oscillant entre 1 et 6 ppm (3–18 mg/m^3). Aux concentrations plus élevées (>7 ppm [>21 mg/m^3]), on observe régulièrement une augmentation des teneurs en enzymes sériques du foie. Les données sur les femmes n'ont pas été prises en compte dans les analyses à cause de la taille insuffisante des échantillons.

En règle générale, lorsque les teneurs sériques en transaminases du foie augmentaient, le ratio AST/ALT était inférieur à 1, laissant supposer que l'anomalie fonctionnelle n'était pas due à une maladie alcoolique du foie (Redlich *et al.*, 1988; Fleming *et al.*, 1990).

Dans trois des études examinées (en gras dans le tableau), la moyenne pondérée par rapport au temps (MPT) a été calculée et permet donc d'obtenir des estimations au moins approximatives de la relation dose-effet. Une description plus détaillée de ces études est présentée ci-après.

Une étude des fonctions hépatiques de 75 travailleurs de sexe masculin employés d'une fabrique de cuir synthétique a donné des valeurs de la moyenne géométrique de la concentration de DMF dans l'air, fondées sur l'échantillonnage aréolaire, d'environ 20 mg/m^3 (~7 ppm) (étendue de 2–40 mg/m^3) (Fiorito *et al.*, 1997). Ces sujets étaient aussi exposés à un risque de contact cutané avec du DMF liquide. Le groupe témoin était constitué de 75 travailleurs non exposés dont l'âge, le sexe, le statut social et le lieu de résidence étaient comparables. Tous les sujets ont subi un examen physique complet comportant des tests des fonctions hépatiques de l'AST, de l'ALT, de la gamma-glutamyl-transpeptidase (gamma-GT), et de la PA, la détermination des concentrations d'acides biliaires, de bilirubine, de cholestérol sérique et de triglycérides, et le dépistage de marqueurs de l'hépatite A, B et C. Des symptômes gastro-intestinaux (maux d'estomac, nausée, perte d'appétit) ont été signalés par 50 % des travailleurs exposés au DMF, et 40 % présentaient des symptômes comme la rougeur de la face, des palpitations, la céphalée, des étourdissements ou des tremblements engendrés par la consommation d'alcool (beaucoup ont cessé de consommer de l'alcool en raison de ces réactions). Les teneurs sériques moyennes en ALT, AST, gamma-GT et PA étaient significativement plus élevées chez les sujets exposés ($p < 0,001$), et 17 sur 75 (23 %) souffraient d'anomalies des fonctions hépatiques, comparativement à 4 % seulement des sujets du groupe témoin. Les analyses multivariées ont confirmé l'existence d'une corrélation significative entre les teneurs en ALT, AST et gamma-GT et l'exposition cumulative au DMF. Les analyses tenaient compte de facteurs tels que l'indice de masse corporelle, la consommation d'alcool, la teneur en cholestérol sérique et la présence de marqueurs de l'hépatite.

Catenacci *et al.* (1984) ont étudié les fonctions hépatiques (glutamate-oxaloacétate-transaminase sérique [GOTS], glutamate-pyruvate-transaminase sérique [GPTS], gamma-GT et PA) chez des travailleurs employés pendant au moins 5 ans dans une fabrique de fibres acryliques. Un premier groupe de 28 sujets travaillait au département de filature, où l'exposition au DMF (8 heures, MPT) variait de 12

à 25 mg/m^3 (4 à 8 ppm) avec une moyenne de 18 mg/m^3 (6 ppm). Un deuxième groupe comptait 26 sujets travaillant au département des polymères, où l'exposition au DMF (8 heures, MPT) variait de 1,8 à 5 mg/m^3 (0,6 à 1,8 ppm), avec une moyenne de 3 mg/m^3 (1 ppm). Le groupe témoin comptait 54 sujets comparables quant à l'âge, aux habitudes de consommation d'alcool et de tabac et aux antécédents de maladies hépatiques, qui n'avaient jamais été exposés à des solvants au travail. Les teneurs sériques moyennes en GOTS, GPTS, gamma-GT et PA n'étaient pas différentes d'un groupe à l'autre et ne s'écartaient pas des gammes normales.

Cirla *et al.* (1984) ont réalisé une évaluation clinique de 100 travailleurs de sexe masculin employés d'une fabrique de cuir synthétique en polyuréthane exposés à une concentration moyenne (MPT) déterminée par échantillonnage individuel de 22 mg/m^3 (étendue de 8–58 mg/m^3) (MPT 7 ppm; étendue 3–19 ppm). La période d'exposition moyenne était de 5 ans (étendue 1–15 ans). Le groupe témoin était constitué de 100 travailleurs employés de la même fabrique ou d'une fabrique semblable, jamais exposés à des solvants ni à des métaux toxiques, et appariés selon le sexe, le groupe d'âge, les habitudes de consommation d'alcool et de tabac, la consommation de café, le statut socio-économique, le lieu de résidence et les habitudes alimentaires. L'évaluation clinique a été réalisée et on a procédé en laboratoire à la numération des cellules sanguines et au dosage de la PA, de l'AST, de l'ALT et de la gamma-GT sériques. Les teneurs en gamma-GT sérique étaient anormalement élevées chez 25 des 100 sujets exposés et chez seulement 10 des 100 sujets témoins ($p < 0,01$). Les fréquences plus élevées de teneurs sériques anormalement élevées en AST (9 contre 3) et en ALT (12 contre 8) chez le groupe exposé n'étaient pas statistiquement significatives. Les teneurs en PA étaient normales chez tous les sujets. Plusieurs symptômes, y compris la céphalée, la dyspepsie et les troubles de la digestion, caractéristiques de troubles hépatiques, étaient également liés à l'exposition au DMF.

On a également fait état de changements histopathologiques survenus dans le foie de travailleurs exposés au DMF dans le cadre de leur emploi, mais les données quantitatives sur les degrés d'exposition sont incomplètes. Tomasini *et al.* (1983) signalent des douleurs hépatiques et un foie palpable chez 4 travailleurs d'un groupe de 13 exposés à 5–20 ppm (15–60 mg/m^3) de DMF (et d'autres solvants) pendant des périodes variant de quelques semaines à 4 ans. Redlich *et al.* (1990) ont effectué des biopsies du foie de travailleurs exposés à de fortes concentrations de DMF (et d'autres solvants; données quantitatives non précisées). Les travailleurs exposés pendant moins de 3 mois présentaient une nécrose des cellules hépatiques, une hypertrophie des cellules de Kupffer, une stéatose microvésiculaire, des lysosomes complexes et des mitochondries pléomorphes. Le foie des travailleurs exposés plus longtemps (14–120 mois) présentait une accumulation de graisses et des lipogranulomes occasionnels.

2.4.4.3 Effets cardiaques

Une étude de cohorte historique a laissé constater un taux de mortalité excessif dû aux cardiopathies ischémiques chez les travailleurs d'une fabrique américaine de fibres d'ACN exposés au DMF (Chen *et al.*, 1988b). Entre 1950 et 1982, 62 personnes sont mortes d'une cardiopathie ischémique (taux prévu pour la compagnie dans son ensemble : 40,3; $p < 0,01$). La hausse n'était pas significative par rapport aux taux mesurés à l'échelle de l'État (Caroline du Sud). Des résultats similaires ont été obtenus pour un deuxième groupe de 1 329 employés de cette usine qui avaient peut-être été exposés à la fois au DMF et à l'ACN (65 décès observés comparativement à un taux prévu de 48,3 pour l'ensemble de la compagnie; $p < 0,05$). Cependant, ce taux n'était pas significativement plus élevé que les taux pour l'État et pour le pays tout entier. On a conclu que le mode de vie avait probablement joué un rôle plus important que l'exposition au DMF dans ces cas (Chen *et al.*, 1988b).

Une étude limitée au cours de laquelle on a procédé à des examens par électrocardiogramme (ECG) sur les travailleurs d'une petite installation de cuir synthétique où l'on utilisait du DMF n'a laissé constater aucune preuve convaincante d'effet nocif du DMF sur les fonctions cardiaques. L'examen de huit travailleurs au cours d'un quart de travail a révélé l'existence possible de légers effets (extra-systoles ventriculaires isolées après 2 heures de travail, sans « modification pathologique » de l'ECG) chez un des travailleurs (Taccola *et al.*, 1981). Un bref article fait état de changements observés sur l'ECG de travailleurs exposés au DMF (<3 ppm [<9 mg/m^3], avec pointes atteignant 1 500 ppm [4 500 mg/m^3], plus exposition cutanée), mais les chercheurs fournissent peu de détails (Kang-De et Hui-Lan, 1981).

Des troubles cardiaques, y compris la tachycardie et les palpitations, ont été observés à l'occasion dans le cadre d'études transversales effectuées sur des travailleurs exposés au DMF (Lyle, 1979; Lyle *et al.*, 1979; Kang-De et Hui-Lan, 1981; Cirla *et al.*, 1984; Fiorito *et al.*, 1997). Parfois, les palpitations surviennent après l'ingestion d'alcool (Lyle, 1979; Lyle *et al.*, 1979; Fiorito *et al.*, 1997).

2.4.4.4 Génotoxicité

On a relevé sept études au cours desquelles la génotoxicité du DMF a été examinée chez des humains. Quatre de ces études ont fait l'objet d'un examen critique de l'IARC (1999); elles sont décrites ci-après.

Berger *et al.* (1985) ont observé que la fréquence des aberrations chromosomiques (AC) était plus élevée dans les lymphocytes sanguins de 20 travailleurs exposés au DMF, au NMF et à la diméthylamine que dans ceux de 18 travailleurs non exposés employés dans la même usine (1,4 % contre 0,4 %; signification statistique non précisée). Les concentrations moyennes mesurées un an avant l'échantillonnage sanguin étaient de 12,3 mg/m^3 pour le DMF, de 5,3 mg/m^3 pour le NMF et de 0,63 mg/m^3 pour la diméthylamine. Cependant, le groupe témoin présentait un degré anormalement bas de cassures chromosomiques. Le groupe de travail de l'IARC a noté que l'effet possible du tabagisme n'avait pas été pris en compte.

On a observé une fréquence plus élevée d'AC dans les lymphocytes d'environ 40 travailleurs exposés au DMF que dans ceux d'un nombre non précisé de témoins (2,74–3,82 % contre 1,10–1,61 %; $p < 0,05$). Les concentrations de DMF variaient de 150 à 180 mg/m^3. Les travailleurs ont également été exposés à des traces de méthyléthylcétone, d'acétate de butyle, de toluène, de cyclohexanone et de xylène. À la suite de changements technologiques conçus pour réduire l'exposition au DMF (étendue de 35–50 mg/m^3), la fréquence des aberrations cellulaires a été réduite à 1,49–1,59 % (Koudela et Spazier, 1981).

Sram *et al.* (1985) ont conclu dans un résumé à l'absence de preuves d'une augmentation de la fréquence des AC dans les lymphocytes périphériques de travailleurs exposés au DMF, sans toutefois fournir plus de détails.

Seiji *et al.* (1992) ont indiqué que le taux moyen d'ECS était plus élevé dans les cellules sanguines de 22 femmes exposées à trois concentrations de DMF (0,3–5,8 ppm [0,9–17,4 mg/m^3]) dans une fabrique de cuir que dans ceux de 22 témoins non exposés de la même usine, appariés selon le sexe, l'âge et le lieu de résidence. Aucune des femmes examinées ne consommait de tabac ni d'alcool. La

fréquence des ECS a augmenté significativement dans une proportion liée à la dose chez les sujets des groupes exposés à une concentration modérée ou élevée.

S'appuyant sur l'examen de ces études, l'IARC (1999) a conclu que les résultats qui laisseraient deviner un effet cytogénétique nocif du DMF chez les humains qui y sont exposés sur les lieux de travail ne sont pas très convaincants.

Trois rapports pertinents, dont un résumé très avare de détails (Haber *et al.*, 1990), ont été relevés en plus de ceux examinés par l'IARC (1999). On décrit ci-après les deux qui ont fait l'objet d'un compte rendu adéquat.

Major *et al.* (1998) ont observé chez des travailleurs exposés pendant 3 à 10 ans, dans le cadre de leur travail, à des concentrations non précisées de DMF ou d'ACN, une augmentation de la fréquence des AC dans les lymphocytes périphériques, comparativement à celle observée chez des témoins non exposés (voir ci-dessous). Après 7 mois d'exposition supplémentaire (à des concentrations de DMF de 0,2 à 8 ppm [0,6 à 24 mg/m^3] et d'ACN de 0 à 17,6 mg/m^3), la fréquence chez les sujets exposés était passée à 5,1 %, mais elle est restée stable par la suite pour les 20 mois suivants. La fréquence des ECS était aussi plus élevée chez les sujets exposés que chez les témoins au début de la période d'étude de 20 mois, et elle était encore plus élevée après 7 et 20 mois. La synthèse d'ADN non programmée (UDS) était comparable chez les deux groupes au début de l'étude, mais elle avait augmenté chez les sujets exposés après 7 mois. Outre l'exposition simultanée à l'ACN, le tabagisme constituait une variable confusionnelle, les fréquences d'AC et d'ECS étant significativement plus élevées chez les fumeurs exposés que chez les non-fumeurs exposés. Néanmoins, la fréquence des AC après 7 mois était significativement plus élevée chez les non-fumeurs exposés que chez les non-fumeurs témoins, et plus élevée également chez les fumeurs exposés que chez les fumeurs témoins.

Cheng *et al.* (1999) on mesuré la fréquence des ECS dans les lymphocytes périphériques de travailleurs d'une usine de synthèse de résine. Neuf sujets étaient soumis à une exposition faible (médiane de 5,2 ppm [15,6 mg/m^3]; étendue de 0,9–5,3 ppm [2,7–15,9 mg/m^3]), et 20 à une exposition élevée (médiane de 24,8 ppm [74,4 mg/m^3]; étendue de 11,4–83,3 ppm [34,2–249,9 mg/m^3]). Aucune différence n'a été relevée entre les deux groupes; il n'y avait pas de population témoin.

Les résultats des études sur la génotoxicité effectuées depuis l'évaluation de l'IARC n'ont rien ajouté, sur le plan matériel, à la base de données examinée par l'IARC (1999) et n'ont pas ajouté de nouvelle preuve convaincante. Il est certain toutefois que les résultats, vus dans leur ensemble, ne sont pas cohérents et ne sont pas aisément attribuables à des variations de l'exposition.

3.0 ÉVALUATION PROPOSÉE DU CARACTÈRE "TOXIQUE" AU SENS DE LA LCPE 1999

3.1 LCPE 1999, 64A) : Environnement

L'évaluation du risque que pose une substance figurant sur la liste des substances d'intérêt prioritaire pour l'environnement se fonde sur les méthodes exposées dans Environnement Canada (1997a). L'analyse des voies d'exposition, puis la détermination du récepteur sensible servent à sélectionner les paramètres de mesure pour l'évaluation environnementale (p. ex., effets négatifs sur la reproduction d'espèces sensibles de poissons dans une communauté). Pour chaque paramètre, on choisit une valeur estimée de l'exposition (VEE) et on détermine une valeur estimée sans effet observé (VESEO), en divisant la valeur critique de la toxicité (VCT) par un coefficient. On calcule pour chacun des paramètres de l'évaluation un quotient prudent (ou très prudent) [VEE/VESEO], afin de déterminer s'il existe ou non un éventuel risque écologique au Canada. Si les quotients sont inférieurs à un, on peut en conclure que la substance ne pose pas de risque important pour l'environnement, et l'évaluation du risque se termine là. Si, cependant, le quotient est supérieur à un, il faut procéder, pour ce paramètre, à une analyse dans laquelle on pose des hypothèses plus réalistes et on examine la probabilité et l'ampleur des effets. Dans le deuxième cas, on tient davantage compte des causes de variabilité et d'incertitude dans l'analyse du risque.

3.1.1 Paramètres de l'évaluation en milieu terrestre

Étant donné qu'au Canada le DMF semble surtout être rejeté dans l'atmosphère et compte tenu de son devenir dans le milieu ambiant, les organismes vivants seront surtout exposés aux concentrations atmosphériques de DMF, et l'exposition de l'eau de surface, des sols et des organismes benthiques sera limitée. Dans ces conditions, et compte tenu de la faible toxicité du DMF pour une vaste gamme d'organismes des milieux aquatiques et édaphiques, il est peu vraisemblable que des organismes soient exposés à des concentrations nocives de DMF dans les eaux de surface, les sols ou les eaux souterraines au Canada. En conséquence, l'évaluation des risques que pose cette substance portera essentiellement sur les organismes terrestres directement exposés au DMF dans l'air ambiant.

Les plantes terrestres peuvent être exposées au DMF par contact direct avec l'atmosphère, mais peut-être également par diffusion à partir des gouttes de pluie déposées sur les feuilles. Il n'existe pas de données sur la toxicité du DMF pour les plantes vasculaires terrestres. Les semences, les champignons telluriques et les angiospermes aquatiques peuvent servir d'indicateurs de la sensibilité potentielle des arbres, des arbustes et des autres plantes. Il semble que le plus sensible de ces organismes soit le champignon tellurique *Sclerotinia homeocarpa*, pour lequel on obtient une CE_{50} (inhibition de la croissance) de 4 840 mg/L (Stratton, 1985). Comme les concentrations avec effet observé sont en général très élevées, comparativement à celles mesurées pour d'autres espèces, les plantes terrestres risquent peu d'être sensibles à l'exposition au DMF.

Étant donné que le DMF est surtout rejeté dans l'atmosphère et qu'aucune bioaccumulation n'est prévue, les effets sur la faune s'exerceront surtout par l'exposition directe par inhalation au voisinage des sources ponctuelles. Selon les informations disponibles, le domaine vital des espèces communes de petits mammifères de l'est du Canada (p. ex., campagnols, écureuils et souris) est généralement très inférieur en superficie au kilomètre carré (Banfield, 1974; Burt et Grossenheider, 1976; Forsyth, 1985; U.S. EPA, 1999b). Par contre, celui du raton laveur, un visiteur fréquent des zones suburbaines, peut varier de quelques kilomètres carrés à plusieurs milliers de kilomètres carrés (Burt et Grossenheider, 1976; U.S.

EPA, 1999b). En conséquence, les petits mammifères pourraient être exposés, sur de longues périodes de temps, aux concentrations les plus élevées de DMF à l'intérieur d'un rayon de quelques kilomètres du site d'émission tandis que les mammifères plus gros et plus mobiles seront probablement exposés, à long terme, à des teneurs moyennes plus faibles de DMF.

Aucune information n'a été relevée sur les effets du DMF sur les animaux sauvages. Les animaux de laboratoire ont servi de modèles pour déterminer les effets d'une exposition au DMF par inhalation sur les mammifères de taille petite à moyenne.

3.1.2 Caractérisation du risque environnemental

3.1.2.1 Organismes terrestres

Compte tenu d'un apport annuel inférieur à 20 tonnes et qui est généralement inférieur à 1 tonne à n'importe quel endroit au Canada, les rejets continus d'importance significative entraîneront probablement une exposition à long terme à de faibles concentrations de DMF près des sources ponctuelles. Étant donné l'absence de données empiriques sur les concentrations de DMF présentes dans l'air au Canada, on a calculé une valeur estimée de l'exposition (VEE) fondée sur les mesures des rejets provenant de la source canadienne principale de la substance, en faisant plusieurs suppositions prudentes.

Le rejet annuel le plus important signalé pour un endroit donné peut s'exprimer en valeur quotidienne (12,7 t/a = 0,0348 t/j ou $3{,}48 \times 10^7$ mg/j). Aux fins de l'estimation prudente de l'exposition, on présumera que les rejets quotidiens de DMF sont circonscrits à un rayon d'un kilomètre autour de la source ponctuelle. Cette limite de dispersion peut être jugée prudente pour plusieurs raisons. Premièrement, les émissions les plus importantes sont signalées dans une zone à vocation à la fois industrielle et agricole (Environnement Canada, 1999). Le site en question est recouvert d'asphalte et on risque donc peu de trouver des mammifères ou des plantes sauvages au voisinage immédiat de la source. Finalement, même si on connaît encore mal le comportement de dispersion du DMF près de la source d'émission, les résultats de la modélisation de la dispersion donnent à conclure que les concentrations d'autres polluants rejetés dans l'air ailleurs ont tendance à baisser rapidement à l'intérieur d'un rayon de quelques kilomètres de la source industrielle (Davis, 1997; Thé, 1998).

La dispersion vers le haut des composés organiques rejetés dans l'atmosphère ne dépasse généralement pas les 100 m pendant la nuit, mais peut dépasser 1 000 m le jour (Bunce, 1998a). La valeur plus prudente de 100 m servira de plafond pour l'estimation des concentrations d'exposition.

On obtient ainsi un volume de dispersion de $3{,}14 \times 10^8$ m^3 prenant la forme d'un cylindre de 100 m de hauteur et de 1 km de rayon. Compte tenu d'un volume quotidien de rejets de $3{,}48 \times 10^7$ mg/jour, on peut estimer l'augmentation quotidienne de la concentration du DMF dans l'air à 0,11 mg/m^3, valeur qui servira de VEE prudente. La réaction du DMF avec les radicaux hydroxyles aura tendance à réduire les concentrations de DMF pendant le jour. Comme la demi-vie de dégradation de cette substance pourrait être d'une semaine ou plus, des rejets continus risquent de conduire à une accumulation de DMF dans le cylindre, en l'absence de tout autre processus de disparition. Cependant, les modèles de fugacité portent à croire que les processus d'advection (p. ex., la pluie et le vent) sont les principaux facteurs influant sur les concentrations de DMF dans l'atmosphère. Même en conditions essentiellement stagnantes, avec une vitesse du vent de 1 km/h, le taux d'advection du DMF hors du

cylindre sera si élevé que la concentration stable restera égale ou inférieure à 0,01 mg/m^3. À une vitesse moyenne typique du vent de 10 km/h, la concentration de DMF dans le cylindre sera réduite d'un facteur d'environ 100. La VEE de 0,11 mg/m^3 est généralement plus élevée que les valeurs obtenues dans les autres pays ou comparable à ces dernières (voir la section 2.3.2).

L'exposition (CMEO) chronique par inhalation (18 mois) de 75 mg/m^3 (25 ppm) mesurée chez les souris (Malley *et al.*, 1994) est la VCT retenue pour les petits mammifères. Cette valeur a été obtenue à partir d'un vaste ensemble de données issues d'études de l'exposition aiguë et chronique réalisées sur de nombreuses espèces d'animaux de laboratoire. Même si on n'a observé aucun effet direct lié à la survie aux concentrations utilisées pour cette étude (jusqu'à 1 200 mg/m^3 [400 ppm]) ni aucun changement ou effet hématologique sur le cycle oestral, on a constaté une augmentation de la fréquence des cas d'hypertrophie des cellules hépatiques, de nécrose unicellulaire hépatique, et d'hyperplasie des cellules de Kupffer et d'accumulation de pigments à la concentration de 75 mg/m^3 (Malley *et al.*, 1994). De tels effets risquent de ne pas se manifester directement à l'échelle de la population chez les espèces sauvages; on a donc dérivé la VESEO en divisant la VCT par un coefficient réduit de 5. Ce coefficient tient compte également de l'extrapolation d'une concentration minimale avec effet observé à une concentration sans effet observé, ainsi que de l'incertitude qui entoure l'extrapolation des conditions de laboratoire à celles qui existent sur le terrain et des variations inter- et intraspécifiques de la sensibilité. On obtient ainsi une VESEO de 15 mg/m^3. Le quotient de risque est obtenu en divisant la VEE (0,11 mg/m^3) par la VESEO comme suit :

$$\text{Quotient} = \frac{\text{VEE}}{\text{VESEO}}$$

$$= \frac{0{,}11 \text{ mg/m}^3}{15 \text{ mg/m}^3}$$

$$= 0{,}007$$

Comme ce quotient prudent est inférieur à 1, il est peu vraisemblable que les émissions de DMF aient des effets nocifs sur les organismes terrestres au Canada.

3.1.2.2 Sources d'incertitude

La présente évaluation des risques environnementaux comporte plusieurs sources d'incertitude. La constante de la loi de Henry telle que calculée est incertaine, puisqu'elle se fonde sur une valeur infinie de la solubilité dans l'eau. L'analyse de sensibilité donne à penser que les estimations du partage fondées sur la fugacité peuvent être sensibles à la valeur utilisée de la constante de la loi de Henry (Bobra, 1999).

Comme la demi-vie dans l'atmosphère (~ 8 jours) n'est qu'une estimation, il est possible qu'elle soit sous-estimée. Une demi-vie plus longue tendrait à accroître, dans une certaine mesure, le PRP du DMF. L'analyse de sensibilité des résultats fondés sur la fugacité indique que les estimations des pourcentages de partage ne sont pas sensibles à ce paramètre, mais que ce dernier influe sur les concentrations estimées (Bobra, 1999).

On ne connaît pas les concentrations ambiantes près des sources canadiennes. La VEE a donc été estimée à partir des informations disponibles sur les rejets. Cependant, cette valeur calculée de la VEE concorde, en général, avec les concentrations les plus élevées mesurées dans d'autres pays. Les concentrations de DMF présentes au Canada risquent peu d'être supérieures à celles calculées et utilisées dans la présente évaluation. Les rejets signalés dans l'atmosphère à l'endroit sélectionné dépassent de loin ceux mesurés partout ailleurs et représentent donc vraisemblablement le pire scénario envisageable. Les concentrations présentes dans l'eau devraient rester faibles à cause des rejets limités observés dans ce milieu et de la faible migration du DMF de l'air à l'eau. Des fuites ou des déversements mineurs pourraient accroître les concentrations de DMF dans le sol ou l'eau souterraine; toutefois, les informations disponibles portent à conclure que de tels rejets sont limités et peu fréquents.

En ce qui concerne les effets du DMF sur les organismes terrestres, même si on n'a relevé aucune donnée sur la toxicité de cette substance pour les plantes vasculaires, des données sur les effets du DMF sur les semences et sur les macrophytes aquatiques portent à conclure que la végétation terrestre ne sera pas particulièrement sensible à cette substance. En obtenant des données supplémentaires sur les effets du DMF sur les plantes terrestres, on pourrait confirmer que cette substance est sans risque pour les gymnospermes, les angiospermes et les autres plantes vasculaires.

L'extrapolation d'une concentration minimale avec effet observé à une concentration sans effet observé et des effets observés sur les animaux de laboratoire aux effets possibles sur les animaux sauvages ajoute à l'incertitude des données. C'est pour tenir compte de ces sources d'incertitude qu'on utilise un coefficient approprié dans l'analyse des risques environnementaux pour calculer la VESEO.

Malgré les lacunes relevées concernant les concentrations du DMF et ses effets sur l'environnement, les données disponibles sont jugées suffisantes pour tirer des conclusions sur les risques environnementaux que présente le DMF au Canada.

3.2 LCPE 1999, 64B) : Environnement essentiel pour la vie

Le DMF est sans effet sur la couche d'ozone stratosphérique, et sa contribution possible aux changements climatiques est négligeable. Compte tenu de sa faible réactivité dans l'air et de ses taux de rejet limités dans ce milieu, le DMF ne risque pas de contribuer à la formation photochimique d'ozone troposphérique.

3.3 LCPE 1999, 64C) : Santé humaine

3.3.1 Calcul de l'exposition de la population

Les informations disponibles sur les concentrations de DMF dans l'environnement au Canada sont jugées insuffisantes pour permettre la caractérisation de l'exposition des Canadiens à cette substance. On n'a relevé aucune information sur les concentrations de DMF dans les aliments au Canada ou ailleurs. Quant aux concentrations dans l'eau, les données quantitatives manquent de fiabilité (OMEE, 1996) ou se sont avérées impossibles à obtenir à cause de la piètre sensibilité des méthodes d'analyse employées (Conor Pacific Environmental, 1998).

Les quantités de DMF utilisées au Canada à des fins autres que comme pesticides sont minimes, et limitées à des applications industrielles. Les rejets de DMF occasionnés par ces utilisations sont

principalement limités à l'atmosphère (section2.2.2.2). Le DMF persiste en majeure partie dans le milieu où il a été rejeté jusqu'à sa dégradation (section 2.3.1.4). En conséquence, le risque principal d'exposition de la population générale au DMF provenant de sources autres que les pesticides découle des rejets atmosphériques au voisinage des sources ponctuelles industrielles. Selon les résultats de la modélisation de la dispersion des rejets de la source la plus importante dans un rayon de 1 km et jusqu'à une hauteur de 100 m, la concentration estimée dans l'air ambiant est de 0,11 mg/m^3 (110 µg/m^3) (section3.1.2.1). Cette valeur se compare à celles mesurées dans des conditions semblables dans d'autres pays, mais elle se fonde sur des hypothèses très prudentes. En tenant compte de conditions plus vraisemblables, y compris des pertes possibles dues à l'advection, on obtiendrait des concentrations estimées de 10 à 100 fois plus faibles (11 ou 1,1 µg/m^3).

Les résultats négatifs de l'étude réalisée dans plusieurs milieux ont porté à conclure que les teneurs en DMF dans l'air intérieur de 50 habitations étaient inférieures à 3,4 µg/m^3 (Conor Pacific Environmental, 1998).

3.3.2 Caractérisation du risque

3.3.2.1 Effets sur les humains

Les données provenant d'études de cas et d'études transversales portant sur les populations soumises à une exposition professionnelle concordent avec les résultats des études réalisées sur des animaux de laboratoire et montrent que le foie est l'organe cible de la toxicité du DMF chez les humains. Le profil des effets concorde avec ceux observés chez les animaux expérimentaux : troubles gastro-intestinaux, intolérance à l'alcool, hausse des teneurs en enzymes sériques du foie (AST, ALT, gamma-GT et PA) et effets histopathologiques (nécrose des cellules du foie, hypertrophie des cellules de Kupffer, stéatose microvésiculaire, lysosomes complexes, mitochondries pléomorphes et accumulation de graisses, avec lipogranulomes occasionnels).

Selon les données limitées disponibles, il n'existe pas de preuve cohérente ni convaincante d'un effet de l'exposition professionnelle au DMF sur l'aggravation des tumeurs, peu importe le site. Les résultats d'études de cas de cancer des testicules n'ont pas été corroborés par une étude cas-témoin portant sur une cohorte.

Les preuves de la génotoxicité du DMF pour les populations exposées à cette substance dans le cadre de leur travail sont également peu cohérentes et peu convaincantes. Les résultats des études réalisées sur des travailleurs exposés au DMF et à d'autres substances sont variables. Le profil des observations ne concorde pas avec les variations relevées de l'exposition d'une étude à l'autre. Cependant, étant donné la relation dose-effet positive observée dans une étude où l'on s'était penché sur la question, il serait peut-être utile d'y consacrer plus d'attention. Il n'en demeure pas moins que les données disponibles sur la génotoxicité en conditions expérimentales sont négatives dans leur grande majorité.

3.3.2.2 Effets sur les animaux expérimentaux

La toxicité aiguë du DMF est faible, et il provoque une irritation légère à modérée de la peau et des yeux. Les études de la toxicité aiguë et à doses répétées ont laissé constater que le DMF entraîne toujours des effets toxiques pour le foie, même aux concentrations les plus faibles. Ces effets comprennent la modification des enzymes hépatiques et l'augmentation du poids du foie, des changements histopathologiques dégénératifs progressifs entraînant, à terme, la mort des cellules, et l'augmentation de la teneur en enzymes sériques du foie. La sensibilité varie selon l'espèce testée dans l'ordre suivant : souris > rats > singes.

Les données disponibles sur la cancérogénicité du DMF se limitent à deux essais biologiques réalisés avec soin sur des rats et des souris. Elles ne révèlent aucune augmentation de la fréquence des tumeurs par suite d'une exposition chronique au DMF par inhalation. Par ailleurs, des études approfondies réalisées *in vitro* et portant en particulier sur la mutation génique ainsi qu'un nombre plus limité d'études réalisées *in vivo* laissent constater dans leur immense majorité l'absence de génotoxicité du DMF.

Le DMF n'a induit des effets nocifs pour le système reproducteur qu'à des concentrations beaucoup plus fortes que celles liées aux effets nocifs sur le foie. Dans les études de développement et dans celles récentes réalisées avec soin et bien décrites, on n'a relevé des effets foetotoxiques et tératogènes qu'aux concentrations toxiques pour la mère.

Les données disponibles ne sont pas suffisantes pour permettre d'évaluer les effets neurologiques ou immunologiques du DMF.

3.3.3 Analyse de la relation dose-effet

Les études portant sur l'exposition des humains et des animaux expérimentaux au DMF ont montré que le foie était l'organe cible, une observation qui concorde avec l'action locale d'un intermédiaire réactif dans les tissus où il est principalement métabolisé. Les données disponibles laissent constater des variations considérables entre les animaux expérimentaux et les humains quant aux proportions de DMF métabolisées par la voie probablement toxique, et indiquent que les humains pourraient être plus sensibles aux effets du DMF. En outre, comme on possède des données qui permettent de caractériser au moins grossièrement la relation dose-effet pour les paramètres liés à la toxicité hépatique chez les travailleurs, la concentration tolérable (CT) est fondée sur des données obtenues chez des humains. Les résultats d'analyses doses-effets portant sur les effets hépatiques chez les animaux expérimentaux sont présentés à titre de comparaison. Comme l'exposition dans l'environnement général sera principalement due aux concentrations atmosphériques de la substance, la présente section s'intéresse surtout aux bases de données généralement plus complètes portant sur la toxicité de l'exposition par inhalation.

3.3.3.1 Humains

Les concentrations les plus faibles examinées dans le cadre d'études transversales réalisées sur l'exposition professionnelle et pour lesquelles on dispose de certaines informations sur la relation dose-effet entraînent une augmentation de la teneur en enzymes sériques du foie. Les données sur la relation dose-effet concordent d'une étude à l'autre et il n'y a pas d'augmentation de la teneur en enzymes sériques dans le foie des sujets exposés à des concentrations oscillant entre 1 et 6 ppm (3–18 mg/m^3). L'exposition à des concentrations plus élevées (>7 ppm [>21 mg/m^3]) entraîne toutefois régulièrement une augmentation de la teneur en enzymes sériques du foie. L'étude réalisée sur le plus grand groupe de

travailleurs et qui comportait des examens individuels de l'exposition est celle de Cirla *et al.* (1984). Ces derniers ont observé des hausses significatives de la teneur sérique en gamma-GT chez les 100 travailleurs exposés à 7 ppm (21 mg/m^3) (MPT, déterminée par échantillonnages individuels), comparativements aux 100 témoins appariés pour l'âge, le sexe, la consommation d'alcool et de tabac, la consommation de café, le statut socio-économique, le lieu de résidence et les habitudes alimentaires (les teneurs en GOTS et en GPTS n'ont pas augmenté). Les sujets avaient été sélectionnés pour minimiser les variations trop grandes d'exposition; ceux qui présentaient un risque possible d'exposition accidentelle antérieure étaient également exclus. Lorsque des sujets qui n'avaient pas modifié leurs habitudes de consommation d'alcool au moment de travailler avec du DMF étaient pris en compte, l'effet était toujours évident. Les travailleurs étaient également exposés à des quantités limitées (mais non précisées) de toluène, de méthyléthylcétone, d'acétate d'éthyle, d'alcool isopropylique et d'alcool isobutylique.

Les résultats de cette étude sont conformes à ceux d'une autre étude réalisée avec soin par Fiorito *et al.* (1997) et au cours de laquelle les teneurs en ALT, AST, gamma-GT et PA sériques ont subi une hausse significative chez 12 des 75 travailleurs exposés à 7 ppm (21 mg/m^3) de DMF (moyenne géometrique) comparativement à 75 témoins appariés pour l'âge, le sexe, le lieu de résidence et le statut social. La confusion due à la consommation d'alcool ou à une maladie préexistante du foie a été limitée par l'application de critères de sélection des sujets de l'étude. L'incidence de l'obésité, des marqueurs de l'hépatite et de la consommation d'alcool a été prise en compte, mais n'a pas expliqué les effets observés. On a également procédé à une analyse d'enzymes appariés. On a précisé que les sujets de l'étude travaillaient dans une fabrique de cuir synthétique utilisant de la résine de polyuréthanne, des pigments et de grandes quantités de DMF (environ 15 t/jour). Les teneurs en DMF étaient fondées sur un échantillonnage aréolaire réalisé sur 8 heures dans divers lieux de travail.

Catenacci *et al.* (1984) n'ont observé aucune différence entre les teneurs en GOTS, en GPTS ni en gamma-GT chez 28 travailleurs employés depuis plus de 5 ans et exposés à une MPT de 6 ppm (18 mg/m^3) de DMF, chez 26 autres employés depuis plus de 5 ans et exposés à une MPT de 1 ppm (3 mg/m^3) ni chez 54 témoins appariés pour l'âge, la consommation de tabac et d'alcool et les antécédents de maladies du foie. Le rapport publié de cette étude est avare de détails. On a souligné que les travailleurs en question étaient employés d'une fabrique de fibres acryliques, sans toutefois mentionner d'exposition à d'autres types de solvants. Les données qui ont servi à estimer la MPT des expositions n'ont pas été fournies. Compte tenu du petit nombre de sujets exposés à la MPT de 6 ppm (18 mg/m^3) de DMF (n = 28), les résultats négatifs obtenus pourraient découler de l'incapacité de l'étude à détecter un effet significatif et ne contredisent donc pas nécessairement les résultats de Cirla *et al.* (1984) et de Fiorito *et al.* (1997).

Une CT a été calculée à partir de la concentration minimale avec effet nocif observé (CMENO) de 7 ppm (21 mg/m^3), comme suit :

$$CT = \frac{7 \text{ ppm } (21 \text{ mg/m}^3) \times 8/24 \times 5/7}{50}$$

$$= 0{,}03 \text{ ppm } (0{,}1 \text{ mg/m}^3)$$

où :

- 7 ppm (21 mg/m^3) est la CMENO jugée responsable des hausses de concentrations d'enzymes sériques dans le foie des travailleurs exposés principalement au DMF et examinés par Cirla *et al.* (1984) et Fiorito *et al.* (1997); il convient toutefois de noter que les légères hausses observées de quelques enzymes sériques du foie n'ont qu'un effet jugé minimalement nocif, et que les troubles hépatiques qui leurs sont associés risquent d'être entièrement réversibles dès l'interruption de l'exposition.

- 8/24 et 5/7 sont les facteurs de conversion d'une exposition de 8 heures par jour et de 5 jours par semaine à une exposition continue.

- 50 est le facteur d'incertitude (×10 pour la variation intraspécifique [interindividuelle][2], y compris les sous-groupes sensibles; ×5 pour tenir compte principalement d'une durée d'exposition inférieure à la vie entière (même si la CT est fondée sur une CMENO, les effets observés ne sont jugés que minimalement nocifs).

3.3.3.2 Animaux expérimentaux

Des essais d'inhalation subchronique réalisés sur des rats F344 ont laissé constater une augmentation du poids relatif du foie chez les femelles et une hausse de la teneur en cholestérol chez les deux sexes à 50 ppm (150 mg/m^3) (CMEO) sans relation dose-effet nette (NTP, 1992a), des changements histopathologiques progressifs dans le foie pour les deux sexes à 400 et à 800 ppm (1 200 et 2 400 mg/m^3) (Craig *et al.*, 1984) et une nécrose des cellules hépatiques chez les deux sexes à 400 ppm (1 200 mg/m^3) (NTP, 1992a). Des souris B6C3F1 affichaient une hypertrophie des cellules hépatiques après une exposition à 50 ppm (150 mg/m^3) (CMEO), en plus d'une augmentation significative du poids relatif du foie chez les deux sexes sans relation dose-effet nette (NTP, 1992a) ainsi que des inclusions cytomégaliques à des concentrations de 150 ppm (450 mg/m^3) et plus (Craig *et al.*, 1984). Aucun signe de toxicité n'a été observé chez des singes exposés à des concentrations atteignant jusqu'à 500 ppm (1 500 mg/m^3) (Hurtt *et al.*, 1992).

Dans un essai biologique portant sur l'inhalation chronique réalisé sur des rats Crl:CD BR à une concentration de 100 ppm (300 mg/m^3), on a observé des hausses significatives de l'hypertrophie centrolobulaire des cellules hépatiques (chez les deux sexes), une accumulation hépatique de lipofuscine et d'hémosidérine (chez les deux sexes) ainsi qu'une nécrose unicellulaire hépatique (chez les femelles uniquement). Chez des souris [Crl:CD 1 (ICR)BR] exposées à 25 ppm (75 mg/m^3), on a observé l'hypertrophie centrolobulaire des cellules hépatiques (chez les mâles), la nécrose unicellulaire hépatique (chez les mâles et les femelles) et l'hyperplasie des cellules de Kupffer et l'accumulation de pigments (chez les mâles) (Malley *et al.*, 1994).

Les données sur la relation dose-effet chez les sujets exposés par voie orale sont limitées aux études subchroniques. À 250 mg/kg-m.c. par jour, on a signalé une hypertrophie des cellules hépatiques chez les rats Crl:CD; à 50 mg/kg-m.c. par jour, le poids relatif du foie a augmenté significativement chez les mâles (Kennedy et Sherman, 1986). Chez des rats Wistar, le poids relatif du foie a subi une hausse significative à la concentration de 69 mg/kg-m.c. par jour, mais aucune lésion histopathologique n'a été

[2] Les données quantitatives existantes ne permettent pas de remplacer les valeurs implicites de la composante de ce facteur d'incertitude par des valeurs dérivées des données (Santé Canada, 1994).

observée à des concentrations atteignant jusqu'à 235 mg/kg-m.c. par jour (Becci *et al.*, 1983). Chez des souris CD-1, seuls de légers changements histopathologiques ont été observés dans le foie après une exposition à 246 mg/kg-m.c. par jour; à 96 mg/kg-m.c. par jour, le poids relatif du foie augmentait significativement chez les femelles. Aucun effet nocif n'a été relevé chez des chiens beagle exposés par voie orale à des concentrations atteignant jusqu'à 34,8 mg/kg-m.c. par jour, pendant 13 semaines.

Il convient de noter que la concentration la plus faible (50 ppm [150 mg/m^3]) entraînant un effet observé dans le foie des rats lors d'un test par inhalation (NTP, 1992a) équivaut à une exposition par ingestion de 46,5 mg/kg-m.c. par jour,[3] cette observation étant conforme aux doses avec effet observé obtenues avec les rats Crl:CD (Kennedy et Sherman, 1986) et Wistar (Becci *et al.*, 1983) exposés au DMF par ingestion alimentaire. La concentration la plus faible (50 ppm [150 mg/m^3]) à laquelle des souris ont été exposées dans le cadre du NTP (1992a) équivaut à une ingestion de 200 mg/kg-m.c. par jour,[4] un résultat conforme aux concenrtations avec effet observé mesurées dans les essais d'exposition par ingestion alimentaire réalisés sur des souris par Becci *et al.* (1983).

Les tableaux 3 et 4 présentent les données sur l'incidence, les concentrations correspondant à une augmentation de 5 % des concentrations admissibles (CA_{05}), les valeurs de p correspondantes et les statistiques de la qualité de l'ajustement pour les effets sur le foie correspondant aux paramètres pour lesquels on a obtenu des ajustements acceptables dans les études subchroniques et chroniques les plus robustes de l'exposition par inhalation et par ingestion respectivement.

Pour les paramètres discrets, la CA_{05} est la concentration estimée de la substance chimique qui est censée causer une augmentation de 5 % de l'incidence, par rapport au taux de réponse de fond. On la calcule en ajustant d'abord le modèle suivant aux données de la relation dose-effet (Howe, 1995) :

$$P(d) = q_0 + (1 - q_0) \cdot \left[1 - e^{-q_1 d - \ldots - q_k d^k} \right]$$

où d est la dose, k le nombre de groupes de doses examinés dans l'étude, $P(d)$ la probabilité de l'apparition chez l'animal d'un effet à la dose d et $q_i > 0$, $i = 1,\ldots,k$ est un paramètre à estimer.

Les modèles ont été ajustés aux données sur l'incidence à l'aide du logiciel THRESH (Howe, 1995), et les valeurs de CA_{05} ont été assimilées à la concentration C satisfaisant l'équation suivante :

$$\frac{P(C) - P(0)}{1 - P(0)} = 0{,}05$$

Un test Khi-carré de manque de concordance a été réalisé pour chacun des ajustements de modèle. Le nombre de degrés de liberté pour ce test correspond à k moins le nombre de valeurs q_i dont les estimations sont différentes de zéro. Une valeur de p inférieure à 0,05 indique un manque de concordance significatif.

---

[3] 1 mg/m^3 = 0,31 mg/kg-m.c. par jour chez les rats (Santé Canada, 1994).

[4] 1 mg/m^3 = 1,33 mg/kg-m.c. par jour chez les souris (Santé Canada, 1994).

Pour les paramètre continus, la CA_{05} désigne la concentration qui provoque une augmentation de 5 % du risque absolu (c.-à-d. additionnel) d'observer une réaction « nuisible ». Cette méthode utilise la technique « hybride » de Crump (1995) dans laquelle la proportion des sujets du groupe témoin laissant constater une réaction nuisible est fixée à 5 %. Autrement dit, 5 % des sujets du groupe témoin auraient, sous l'effet de la variation naturelle, une réaction qui serait considérée nuisible. On procède ensuite à la modélisation de la probabilité qu'une réaction observée soit effectivement nuisible.

Le modèle de Weibull a été ajusté à chacun des paramètres à l'aide du logiciel BENCH_C (Crump et Van Landingham, 1996) :

$$P(d) = p_0 + (1 - p_0)\left[1 - e^{-(\beta d)^k}\right]$$

où d désigne la dose, $P(d)$ la probabilité d'une réaction nuisible à la dose d, et k, β et p_0 des paramètres à estimer. La valeur de CA_{05} a ensuite été assimilée à la concentration C satisfaisant l'équation suivante :

$$P(C) - P(0) = 0{,}05$$

Un test F a servi à évaluer le manque de concordance du modèle. Une valeur de p inférieure à 0,05 indique un manque de concordance.

Même si les résultats des études réalisées sur des animaux ne servent pas de base à la CT calculée ici, on peut tirer plusieurs observations importantes de leurs analyses de la relation dose-effet. Les concentrations admissibles les plus faibles correspondant à une gamme d'effets hépatiques chez les rats et les souris exposés par inhalation sont celles qui provoquent des lésions histopathologiques du foie; elles sont plus élevées, quoique du même ordre de grandeur, que celles qui ont induit des effets sur les fonctions hépatiques des travailleurs exposés. Il convient toutefois de noter qu'en raison de la nature des effets sur lesquels elles étaient fondées (augmentations des teneurs en enzymes sériques du foie par opposition aux effets histologiques), les CA pour les humains et les animaux ne sont pas strictement comparables.

On observe par ailleurs une progression évidente des effets des études subchroniques aux études à long terme, ceux dus à l'exposition chronique étant plus graves (même si les valeurs quantitatives des concentrations admissibles les plus faibles pour différents types de lésions observées dans les études subchroniques et chroniques sont semblables).

3.3.4 Caractérisation du risque pour la santé humaine

Étant donné la nature de l'utilisation, des rejets et du devenir environnemental du DMF, les populations exposées par inhalation au voisinage des sources industrielles ponctuelles sont celles sur lesquelles porte en priorité la caractérisation du risque pour la santé humaine (section 3.3.1).

Les estimations du pire des scénarios des concentrations atmosphériques dans le voisinage immédiat de la principale source canadienne d'émissions de DMF (0,11 mg/m^3), lesquelles sont probablement de 10 à 100 fois plus élevées que les concentrations prévisibles dans la plupart des

conditions (section 3.1.2.1), ne dépassent pas de beaucoup la CT (0,1 mg/m^3) dérivée de la hausse des teneurs en enzymes sériques du foie observée chez les travailleurs exposés.

3.3.5 Incertitude et degré de confiance liés à la caractérisation du risque pour la santé humaine

Pour les raisons exposées aux sections 3.1.2.1 et 3.1.2.2, les estimations quantitatives des concentrations anbiantes au voisinage des sources ponctuelles de DMF au Canada sur lesquelles se fonde la caractérisation du risque pour la santé humaine sont extrêmement incertaines et probablement prudentes, même si elles concordent avec les concentrations les plus élevées mesurées dans d'autres pays. Par ailleurs, il n'existe pas de données permettant de préciser la distance qui sépare ces sources prévisibles ponctuelles des zones résidentielles. Les données de surveillance disponibles ne permettent pas de caractériser l'exposition de la population générale au DMF.

Les études réalisées sur les humains et les animaux expérimentaux permetttent de conclure avec beaucoup de certitude que le foie constitue l'organe cible de la toxicité du DMF. Les études transversales sur les effets hépatiques du DMF chez les travailleurs, limitées principalement aux hommes, étaient compliquées par l'exposition simultanée à d'autres substances et par les lacunes des données sur l'exposition, y compris, dans certains cas, l'absence de données de surveillance individuelle. Cependant, les concentrations minimales avec effet nocif observé sur le foie mesurées dans le cadre d'un grand nombre d'études étaient remarquablement uniformes.

3.4 Conclusions proposées

LCPE 1999, 64a) : D'après les données disponibles, on conclut que le N,N-diméhylformamide ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur sa diversité biologique.

LCPE 1999, 64b) : D'après les données disponibles, on conclut que le N,N-diméthylformamide ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions de nature à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie.

LCPE 1999, 64c) : D'après les données disponibles, on conclut que le N,N-diméhylformamide ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

Conclusion générale proposée : À partir d'une évaluation critique des données pertinentes, on recommande que le N,N-diméthylformamide ne soit pas considéré comme « toxique » au sens de l'article 64 de la LCPE 1999.

3.5 Considérations relatives au suivi (mesures à prendre)

Étant donné que l'on propose de ne pas considérer le N,N-diméthylformamide comme « toxique » au sens de l'article 64 de la LCPE 1999, l'évaluation des options, sous le régime de cette loi, pour réduire l'exposition n'est pas considérée comme prioritaire pour le moment. Cependant, cette conclusion se

fonde sur les usages actuels; les rejets de ce composé devraient continuer à être surveillés pour faire en sorte que l'exposition n'augmente pas de façon significative.

4.0 RÉFÉRENCES

Adams, W.J. et B.B. Heidolph. 1985. Short-cut chronic toxicity estimates using *Daphnia magna*. *In :* R.D. Cardwell, R. Purdy et R.C. Bahner (éds), *Aquatic toxicity and hazard assessment: seventh symposium*, American Society for Testing and Materials, Philadelphia (Penn.), *Am. Soc. Test. Mater. Spec. Tech. Publ.* 854: 87-103.

Agrelo, C. et H. Amos. 1981. DNA repair in human fibroblasts. *In :* F.J. de Serres et J. Ashby (éds), *Evaluation of short-term tests for carcinogens, Report of the International Collaborative Program*, Elsevier, New York (N.Y.), *Prog. Mutat. Res.* 1: 528-532.

Amster, M.B., N. Hijazi et R. Chan. 1983. Real time monitoring of low level air contaminants from hazardous waste sites. In : *National Conference on Management of Uncontrolled Hazardous Waste Sites*, du 31 octobre au 2 novembre 1983, Washington (D.C.), Hazardous Materials Control Research Institute/Consultants, p. 98-99.

Angerer, J., T. Göen, A. Krämer et H.U. Käfferlein. 1998. N-Methylcarbamoyl adducts at the N-terminal valine of globin in workers exposed to N,N-dimethylformamide, *Arch. Toxicol.* 72: 309-313.

Anonyme. 1981. Hazardous materials section (dimethyl formamide). *In :* N.I. Sax (rédacteur en chef), *Dangerous properties of industrial materials report*, vol. 1, Van Nostrand Reinhold, New York (N.Y.), p. 17-87.

Antoine, J.L., J. Arany, A. Léonard, J. Henrotte, G. Jenar-Dubuisson et G. Decat. 1983. Lack of mutagenic activity of dimethylformamide. *Toxicology* 26: 207-212.

Arena, N., G. Santacruz, E.F. Alia, M. Baldus, T. Corgiolu et E.E. Alia. 1982. [Structural and ultrastructural changes to the myocardium in rabbits exposed to dimethylformamide vapour.] *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 58: 1496-1501 (en italien).

ARLA (Agence de réglementation de la luttte antiparasitaire). 1999. New label recommendations, Vitavax single solution systemic fungicide seed protectant for wheat, barley, oats, rye et flax. Product contains 40 % dimethylformamide. Registration No. 14069 PCPA, Santé Canada, Ottawa (Ont.).

Atkinson, R. 1988. Estimation of gas-phase hydroxyl radical rate constants for organic chemicals, *Environ. Toxicol. Chem.* 7: 435-442.

Atkinson, R. 1999. Communication personnelle. Note technique transmise à A. Bobra, AMBEC Environmental Consultant, le 23 juillet 1999. Constante de la vitesse de réaction (k_{OH}) du DMF, University of California at Riverside (Calif.).

Baker, R.S.U. et A.M. Bonin. 1981. Study of 42 coded compounds with the *Salmonella*/mammalian microsome assay. *In :* F.J. de Serres et J. Ashby (éds), *Evaluation of short-term tests for carcinogens, Report of the International Collaborative Program*, Elsevier, New York (N.Y.), *Prog. Mutat. Res.* 1: 249-260.

Banfield, A.W.F. 1974. *The mammals of Canada*, University of Toronto Press, Toronto (Ont.).

BASF. 1984. *13-week oral toxicity (feeding) study with dimethylformamide (DMF) in beagle dogs with cover sheet dated 061289,* U.S. Environmental Protection Agency, Washington (D.C.), (TSCA Submission EPA Document No. 86-890000633).

Batchelder, T.L. 1976. *Evaluation of dimethylformamide in the aquatic environment* (rapport final) (épuré), U.S. Environmental Protection Agency, Washington (D.C.), (EPA #86-890001140S).

Beauchamp, R. 1998. Communication personnelle. Note technique concernant Chemcan et le DMF transmise à A. Chevrier, Environnement Canada, par le Bureau des dangers des produits chimiques, Santé Canada.

Becci, P.J., K.A. Voss, W.D. Johnson, M.A. Gallo et J.G. Babish. 1983. Subchronic feeding study of N,N-dimethylformamide in rats and mice, *J. Am. Coll. Toxicol.* 2: 371-378.

Begert, A. 1974. Biological purification of dimethylformamide-containing industrial sewage, *Vom Wasser* 43: 403-432.

Berger, H., I. Haber, G. Wünscher et G. Bittersohl. 1985. [Epidemiologic studies of exposure to dimethylformamide.] *Z. Gesamte Hyg. Ihre Grenzgeb.* 31: 366-368 (en allemand) [cité dans IARC, 1999].

BIBRA International. 1999. N,N-Dimethylformamide. Rapport d'une recherche sous contrat préparé pour Santé Canada, Surrey (R.-U.) (Contrat n° H4045-8-CH50/001/SS).

Bobra, A. 1999. Collection de notes et de résultats de modélisation soumis par A. Bobra, AMBEC Environmental Consultant. Sous contrat avec la Division de l'évaluation chimique, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Environnement Canada.

Bolton, K. 1998. Communication personnelle. Lettre de K. Bolton, University of Toronto, Toronto (Ont.), à A. Chevrier, Environnement Canada, 8 juin 1998. Révision par les pairs du rapport d'évaluation du DMF et documentation à l'appui.

Brooks, T.M. et B.J. Dean. 1981. Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay with preincubation. *In :* F.J. de Serres et J. Ashby (éds), *Evaluation of short-term tests for carcinogens, Report of the International Collaborative Program*, Elsevier, New York (N.Y.), *Prog. Mutat. Res.* 1: 261-270.

BUA (GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance). 1994. N,N-Dimethylformamide. BUA Report No. 84 (décembre 1991), société allemande des produits chimiques, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart (Allemagne).

Bunce, N. 1996. Atmospheric properties of substances on the Priority Substances List # 2 (PSL 2) (Propriétés atmosphériques des substances figurant sur la liste des substances d'intérêt prioritaire n° 2 (LSIP2)). Rapport présenté à Environnement Canada. University of Guelph, Guelph (Ont.).

Bunce, N.J. 1997. Communication personnelle. Notes de N. Bunce, University of Guelph, Guelph (Ont.) à A. Chevrier, Environnement Canada, 23 janvier 1997. Calculs du potentiel de création d'ozone.

Bunce, N.J. 1998a. Communication personnelle. Notes de N. Bunce, University of Guelph, Guelph (Ont.) à A. Chevrier, Environnement Canada, 1er juin 1998. Examen par le groupe ressource d'Environnement Canada du rapport d'évaluation du DMF et documentation d'appui.

Bunce, N.J. 1998b. Communication personnelle. Note technique de N. Bunce, University of Guelph, Guelph (Ont.) à B. Scott, Environnement Canada, 10 février 1998. Devenir du DMF dans l'atmosphère.

Bunce, N.J. 1999. Communication personnelle. Note technique de N. Bunce, University of Guelph, Guelph (Ont.) à A. Bobra, AMBEC Environmental Consultant, 27 juillet 1999. Constante de la vitesse de réaction (k_{OH}) du DMF.

Bureau européen des substances chimiques. 1996a. Trimethylamine. IUCLID (International Uniform Chemical Information Database).

Bureau européen des substances chimiques. 1996b. Dimethylamine. IUCLID (International Uniform Chemical Information Database).

Burt, W.H. et R.P. Grossenheider. 1976. *A field guide to the mammals of North America north of Mexico*, 3e éd., Houghton Mifflin Company, Boston (Mass.).

Cai, S.X. et M.Y. Huang. 1979. [Investigation on occupational hazard in a butadiene monomer workshop of a cis-butadiene rubber plant], *J. Hyg. Res.* 8(1): 22-49 (en chinois) [cité dans OMS, 1991].

Cai, S.-X., M.-Y. Huang, L.-Q. Xi, Y.-L. Li, J.-B. Qu, T. Kawai, T. Yasugi, K. Mizunuma, T. Watanabe et M. Ikeda. 1992. Occupational dimethylformamide exposure, 3. Health effects of dimethylformamide after occupational exposure at low concentrations, *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 63: 461-468.

Call, D.J., L.T. Brooke, N. Ahmad et J.E. Richter. 1983. *Toxicity and metabolism studies with EPA priority pollutants and related chemicals in freshwater organisms*. U.S. Environmental Protection Agency, Duluth (Minn.) (EPA-600/3-83-095).

Calvert, G.M., J.M. Fajen, B.W. Hills et W.E. Halperin. 1990. Testicular cancer, dimethylformamide, and leather tanneries, *Lancet* 336: 1253-1254.

CCOHS (Canadian Centre for Occupational Health and Safety/Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail). 1997a. *Dimethylformamide*, base de données d'INFOCHIM, dossier n° 55, numéro 97-3, Hamilton (Ont.).

CCOHS (Canadian Centre for Occupational Health and Safety/Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail). 1997b. *Dimethylformamide,* base de données du système MSDS, dossier n° 1346796, numéro 97-3. Hamilton (Ont.).

Carter, J.L. et D.A. Young. 1983. Biodegradation of chemical plant wastewater containing dimethylformamide. *In :* Actes de la 38e Conférence sur les déchets industriels, 10-12 mai 1983, Butterworth Publishers, Boston (Mass.), p. 481-486.

Catenacci, G., D. Grampella, R. Terzi, A. Sala et G. Pollini. 1984. Hepatic function in subjects exposed to environmental concentrations of DMF lower than the actually proposed TLV, *G. Ital. Med. Lav.* 6: 157-158.

Chary, S. 1974. Dimethylformamide: a cause of acute pancreatitis?, *Lancet* ii: 356.

Chen, J.L., W.E. Fayerweather et S. Pell. 1988a. Cancer incidence of workers exposed to dimethylformamide and/or acrylonitrile, *J. Occup. Med.* 30: 813-818.

Chen, J.L., W.E. Fayerweather et S. Pell. 1988b. Mortality study of workers exposed to dimethylformamide and/or acrylonitrile, *J. Occup. Med.* 30: 819-821.

Cheng, T., S. Hwang, H. Kuo, J. Luo et M. Chang. 1999. Exposure to epichlorohydrin and dimethylformamide, glutathione S-transferases and sister chromatid exchange frequencies in peripheral lymphocytes, *Arch. Toxicol.* 73(4/5): 282-287.

Chivers, C.P. 1978. Disulfiram effect from inhalation of dimethylformamide, *Lancet* i: 331.

Chowhan, P. 1999. Communication personnelle. Note de service de P. Chowhan, Bureau de la sécurité des produits, Santé Canada, à G. Long, Section des substances d'intérêt prioritaire, Santé Canada.

Chromek, J., J. Kupec, M. Mladek et P. Marvan. 1983. A study of respiration of the alga *Scenedesmus quadricauda* in batch conditions under influence of N,N-dimethylformamide and dimethylamine, *Arch. Hydrobiol. Suppl.* 63: 441-460.

CIRC (Centre international de recherche sur le cancer). 1999. Dimethylformamide, *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 71: 545-574.

Cirla, A.M., G. Pisati, E. Invernizzi et P. Torricelli. 1984. Epidemiological study on workers exposed to low dimethylformamide concentrations, *G. Ital. Med. Lav.* 6: 149-156.

Clay, P.F. et T.M. Spittler. 1983. Determination of airborne volatile nitrogen compounds using four independent techniques. *In : National Conference on Management of Uncontrolled Hazardous Waste Sites*, 31 octobre - 2 novembre 1983, Washington (D.C.), Hazardous Materials Control Research Institute/Consultants, p. 100-104.

Clayton, J.W., J.R. Barnes, D.B. Hood et G.W.H. Schepers. 1963. The inhalation toxicity of dimethylformamide, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 24: 144-154.

Commission consultative d'experts auprès des ministres. 1995. *Rapport de la Commission consultative sur la deuxième liste des substances d'intérêt prioritaire dans le cadre de la* Loi canadienne sur la protection de l'environnement, Gouvernement du Canada, Ottawa (Ont.), 26 p.

Conor Pacific Environmental. 1998. *A report on multimedia exposures to selected PSL2 substances.* Préparé par Conor Pacific Environmental (anciennement Bovar Environmental) et Maxxam Analytics Inc. pour Santé Canada, Ottawa (Ont.) (projet n° 741-6705; contrat n° DSS dossier n° 025SS.H4078-6-C574).

Cragin, D.W., S.C. Lewis et R.H. McKee. 1990. A dominant lethal test of dimethyl formamide, *Environ. Mol. Mutagen.* 15 (suppl. 17): 14 (résumé 44).

Craig, D.K., R.J. Weir, W. Wagner et D. Groth. 1984. Subchronic inhalation toxicity of dimethylformamide in rats and mice, *Drug Chem. Toxicol.* 7: 551-571.

Crump, K. 1995. Calculation of benchmark doses from continuous data, *Risk Anal.* 15(1): 79-89.

Crump, K.S. et C. Van Landingham. 1996. *BENCH_C: A Fortran program to calculate benchmark doses from continuous data*, ICF Consulting, Ruston (La.).

Curtis, C., A. Lima, S.J. Lozano et G.D. Veith. 1982. Evaluation of a bacterial bioluminescence bioassay as a method for predicting acute toxicity of organic chemicals to fish. *In :* J.G. Pearson, R.B. Foster et W.E. Bishop (éds), *Aquatic toxicity and hazard assessment: fifth conference, American Society for Testing and Materials*, Philadelphia (Penn.), *Am. Soc. Test. Mater. Spec. Tech. Publ.* 766: 170-178.

Dann, T. et P. Summers. 1997. Ground-level ozone and its precursors, 1980-1993: report of the Data Analysis Working Group, Canadian 1996 NO_x/VOC science assessment, Programme scientifique multilatéral sur les NO_x/COV, Conseil canadien des ministres de l'Environment (CCME).

Darnall, K.R., A.C. Lloyd, A.M. Winer et J.N. Pitts. 1976. Reactivity scale for atmospheric hydrocarbons based on reaction with hydroxyl radical, *Environ. Sci. Technol.* 10(7): 692-696.

Davis, C.S. 1997. *Air dispersion modelling of phenol, final report.* Rapport préparé par Bovar Environmental pour le compte de la Division de l'évaluation chimique, Environnement Canada, septembre 1997 (projet BE 74171-13).

DMER (Don Mackay Environmental Research) et AEL (Angus Environmental Limited). 1996. *Pathways analysis using fugacity modelling of N,N-dimethylformamide for the second Priority*

Substances List. Rapport préparé pour le compte de la Division de l'évaluation chimique, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Environnement Canada, par DMER, Peterborough (Ont.), et AEL, Don Mills (Ont.).

Dojlido, J.R. 1979. *Investigations of biodegradability and toxicity of organic compounds*, U.S. Environmental Protection Agency, Washington (D.C.), (EPA-600/2-79-163).

Drouet D'Aubigny, F., Y. Roquelaure, L. Bertrand, M. Caillon et P. Calès. 1998. [Hepatitis attributable to dimethylformamide with re-exposure], *Gastroenterol. Clin. Biol.* 22: 745-746 (en français).

Druckrey, H., R. Preussmann, S. Ivankovic et D. Schmähl. 1967. [Organotropic carcinogenic effects of 65 different N-nitroso-compounds on BD rats], *Z. Krebsforsch.* 69: 103-201 (en allemand).

Ducatman, A.M., D.E. Conwill et J. Crawl. 1986. Germ cell tumors of the testicle among aircraft repairmen, *J. Urol.* 136: 834-836.

EAJ (Environment Agency Japan/Agence environnementale du Japon). 1985. *Chemicals in the environment — Report on environmental survey and wildlife monitoring of chemicals in F.Y., 1982 and 1983*, mars 1985, Bureau des études sur la santé, Département de l'hygiène du milieu, Tokyo (Japon), p. 50.

EAJ (Environment Agency Japan/Agence environnementale du Japon). 1996. *Chemicals in the environment — Report on environmental survey et wildlife monitoring of chemicals in F.Y., 1994*, mai 1996, Division de la sécurité et de l'hygiène du milieu, Tokyo (Japon), p. 119.

Eberling, C.L. 1980. Dimethylformamide. *In* : R.E. Kirk, D.F. Othmer, M. Grayson et D.V. Eckroth (éds), *Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology*, 3^{e} éd., vol. 11, John Wiley & Sons, New York (N.Y.), p. 263-268.

El Jay, A. 1996. Toxic effects of organic solvents on the growth of *Chlorella vulgaris* and *Selenastrum capricornutum, Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 57: 191-198.

Elovaara, E., M. Marselos et H. Vainio. 1983. N,N-Dimethylformamide-induced effects on hepatic and renal xenobiotic enzymes with emphasis on aldehyde metabolism in the rat, *Acta Pharmacol. Toxicol.* 53: 159-165.

Environnement Canada. 1997a. Évaluations environnementales des substances d'intérêt prioritaire conformément à la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* : Guide, version 1.0, mars 1997, Division de l'évaluation chimique, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Hull (Qué.) (EPS/2/CC/3F).

Environnement Canada. 1997b. *Top 100 dangerous goods commodities involved in accidents 1980-1994*. Emergencies Branch, Hull (Qué.).

Environnement Canada. 1997c. Avis concernant la deuxième liste des substances d'intérêt prioritaire et le phthalate de di(2-éthylhexyl), *Gazette du Canada*, Partie I, 15 février 1997, p. 366-368.

Environnement Canada. 1998. PSL2 technical report for N,N-dimethylformamide (1995–1996 data). Préparé par H. Atkinson, Section des méthodes d'utilisation, Division du contrôle des produits chimiques, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux (inédit et protégé).

Environnement Canada. 1999. PSL2 additional information on use pattern of DMF obtained from industry in 1999. Préparé par C. Whitall, Division de l'évaluation des produits chimiques, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux (inédit et protégé).

Environnement Canada. 2000. Canadian Environmental Protection Act — *Priority Substances List — Supporting document for the environmental assessment of N,N-dimethylformamide*, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Hull (Qué.).

Evans, E.L. et A.D. Mitchell. 1981. Effects of 20 coded chemicals on sister chromatid exchange frequencies in cultured Chinese hamster cells. *In :* F.J. de Serres et J. Ashby (éds), *Evaluation of short-term tests for carcinogens, Report of the International Collaborative Program*, Elsevier, New York (N.Y.), *Prog. Mutat. Res.* 1: 538-550.

Ewing, B.B., E.S.K. Chian, J.C. Cook, F.B. DeWalle, C.A. Evans, P.K. Hopke, J.H. Kim, J.C. Means, R. Milberg, E.G. Perkins, J.D. Sherwood et W.H. Wadlin. 1977. *Monitoring to detect previously unrecognized pollutants in surface waters*, U.S. Environmental Protection Agency, Washington (D.C.), (EPA 560/6-77-015A).

Fail, P.A., J.D. George, T.B. Grizzle et J.J. Heindel. 1998. Formamide and dimethylformamide: reproductive assessment by continuous breeding in mice, *Reprod. Toxicol.* 12: 317-332.

Falck, K., P. Partanen, M. Sorsa, O. Suovaniemi et H. Vainio. 1985. Mutascreen, an automated bacterial mutagenicity assay, *Mutat. Res.* 150: 119-125.

Farhi, M., M. Morel et A. Cavigneaux. 1968. Dimethylformamide $HCON(CH_3)_2$, *Cah. Notes Doc.* 50: 91-93.

Fersht, A.R. et Y. Requena. 1971. Free energies of hydrolysis of amides and peptides in aqueous solution at 25 degrees Celsius, *J. Am. Chem. Soc.* 93: 3499-3504.

Figge, K., A.M. Dommrose, W. Rabel et W. Zerhau. 1987. *Sammel- und Analysensystem zur Bestimmung organischer Spurenstoffe in der Atmosphäre, Fresenius Z. Anal. Chem.* 327: 279-292.

Finlayson-Pitts, B.J. et J.N. Pitts, Jr. 1986. *Atmospheric chemistry: fundamentals and experimental techniques*, John Wiley & Sons, New York (N.Y.).

Fiorito, A., F. Larese, S. Molinari et T. Zanin. 1997. Liver function alterations in synthetic leather workers exposed to dimethylformamide, *Am. J. Ind. Med.* 32: 255-260.

Fleming, L.E., S.L. Shalat et C.A. Redlich. 1990. Liver injury in workers exposed to dimethylformamide, *Scand. J. Work Environ. Health* 16: 289-292.

Forsyth, A. 1985. *Mammals of the Canadian wild*, Camden House Publishing Ltd., Camden East (Ont.).

Frost, A.A. et R.G. Pearson. 1962. *Kinetics and mechanism*, John Wiley & Sons, New York (N.Y.).

Frumin, E., M. Brathwaite, W. Towne, S.M. Levin, D.B. Baker, S.V. Monaghan, P.J. Landrigan, E.G. Marshal et J.M. Melius. 1989. Testicular cancer in leather workers — Fulton County, New York, *Morbid. Mortal. Wkly. Rep.* 38: 105-114.

Fujishiro, K., K. Imazu, Y. Makita et N. Inoue. 1996. Alterations of hepatic drug metabolising system due to dimethylformamide (DMF), *Fukuoka Igaku Zasshi* 87(7): 162-168.

Garner, R.C., A. Welch et C. Pickering. 1981. Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. *In :* F.J. de Serres et J. Ashby (éds), *Evaluation of short-term tests for carcinogens, Report of the International Collaborative Program,* Elsevier, New York (N.Y.), *Prog. Mutat. Res.* 1: 280-284.

Gatehouse, D. 1981. Mutagenic activity of 42 coded compounds in the "microtiter" fluctuation test. *In :* F.J. de Serres et J. Ashby (éds), *Evaluation of short-term tests for carcinogens, Report of the International Collaborative Program,* Elsevier, New York (N.Y.), *Prog. Mutat. Res.* 1: 376-386.

Gescher, A. 1990. N,N-Dimethylformamide. *In :* D.R. Buhler et D.J. Reed (éds), *Ethel Browning's toxicity and metabolism of industrial solvents*, vol. 2, Elsevier, New York (N.Y.), p. 149-159.

Gescher, A. 1993. Metabolism of N,N-dimethylformamide: key to the understanding of its toxicity, *Chem. Res. Toxicol.* 6: 245-251.

Gouvernement du Canada. 1992. Loi sur la protection de l'environnement. *Liste des substances d'intérêt prioritaire,* Rapport d'évaluation n° 4, Toluene, Environnement Canada et Santé et Bien-être Canada, 26 p.

Grasselli, J.G. (éd.). 1973. *Atlas of spectral data and physical constants for organic compounds*, Chemical Rubber Publishing Co., Cleveland (Ohio), 539 p.

Green, N.R. et J.R. Savage. 1978. Screening of safrole, eugenol, their ninhydrin positive metabolites and selected secondary amines for potential mutagenicity, *Mutat. Res.* 57(2): 115-121.

Groth, G., K. Kronauer et K.J. Freundt. 1994. Effects of N,N-dimethylformamide and its degradation products in zebrafish embryos, *Toxicol.* In Vitro 8: 401-406.

Guirguis, S. 1981. Dimethylformamide intoxication in acrylic fiber production, *G. Ital. Med. Lav.* 3: 137-140.

Haber, I., H. Heberer, G. Schneider et W. Leuschke. 1990. [Zytogenetic examinations of exposed workers in an acrylic fibres synthesizing plant] *Wiss. Umwelt* 4: 183-190 (en allemand).

Hamm, A. 1972. *Schlammbekastung und Schlammabbauleistung beim Abbau industrieller Abwässer und einzelner Abwasserstoffe in Labor-Belebtschlammanlagen, Muenchner Beitr. Abwasser-, Fisch.- Flußbiol.* 22: 79-91.

Hansch, C., A. Leo et D. Hoekman. 1995. Exploring QSAR. Hydrophobic, electronic, and steric constants, *ACS Professional Reference Book*, American Chemical Society, Washington (D.C.), p. 6.

Hansen, E. et O. Meyer. 1990. Embryotoxicity and teratogenicity study in rats dosed epicutaneously with dimethylformamide (DMF), *J. Appl. Toxicol.* 10: 333-338.

Harwood, M. 1997a. Note de service de M. Harwood (Environnement Canada) à A. Chevrier (Environnement Canada). Résultat des essais de toxicité Microtox™ et avec *Selenastrum capricornutum* sur le N,N-diméthylformamide, 5 décembre 1997.

Harwood, M. 1997b. Note de service de M. Harwood (Environnement Canada) à A. Chevrier (Environnement Canada). Résultat des essais de toxicité Microtox™ avec le N,N-diméthylformamide, 2 décembre 1997.

Harwood, M. 1997c. Note de service de M. Harwood (Environnement Canada) à A. Chevrier (Environnement Canada). Résultat des essais de toxicité Microtox™ et avec *Selenastrum capricornutum* sur le N,N-diméthylformamide, 20 août 1997.

Haskell Laboratory. 1960. *Ninety-day feeding study with dimethylformamide and dimethylacetamide*, U.S. Environmental Protection Agency, Washington (D.C.) (TSCA Submission, Document Identification No. 869600002325; Microfiche No. NTIS/OTS0572893).

Hastie, D.R. 1998. Communication personnelle. Lettre concernant l'examen de l'ébauche du rapport d'évaluation et de la documentation d'appui sur le DMF, transmise à P. Doyle, Environnement Canada. York University, Toronto (Ont.).

Hayon, E., T. Ibata, N.N. Lichtin et M. Simic. 1970. Sites of attack of hydroxyl radicals on amides in aqueous solution, *J. Am. Chem. Soc.* 92: 3898-3903.

Hellwig, J., J. Merkle, H.J. Klimisch et R. Jäckh. 1991. Studies on the prenatal toxicity of N,N-dimethylformamide in mice, rats and rabbits, *Food Chem. Toxicol.* 29: 193-201.

Herrold, K.M. 1969. Aflatoxin induced lesions in Syrian hamsters, *Br. J. Cancer* 23: 655-660.

Howard, P.H. (éd.). 1993. *Handbook of environmental fate and exposure data for organic chemicals*, vol. 4, Solvents 2, Lewis Publishers, Boca Raton (Fla.).

Howe, R.B. 1995. THRESH: *A computer program to compute a reference dose from quantal animal toxicity data using the benchmark dose method*, ICF Kaiser Engineers, Inc., Ruston (La.).

Huang, J., H. Kuo, C. Ho, T. Chen et W. Chang. 1998. Dimethylformamide-induced occupational liver injury — a case report, *Kaohsiung J. Med. Sci.* 14: 655-658.

Hubbard, S.A., M.H.L. Green, B.A. Bridges, A.J. Wain et J.W. Bridges. 1981. Fluctuation test with S9 and hepatocyte activation. *In :* F.J. de Serres et J. Ashby (éds), *Evaluation of short-term tests for carcinogens, Report of the International Collaborative Program,* Elsevier, New York (N.Y.), *Prog. Mutat. Res.* 1: 361-370.

Hundley, S.G., P.H. Lieder, R. Valentine, L.A. Malley et G.L. Kennedy, Jr. 1993a. Dimethylformamide pharmacokinetics following inhalation exposures to rats and mice, *Drug Chem. Toxicol.* 16: 21-52.

Hundley, S.G., K.T. McCooey, P.H. Lieder, M.E. Hurtt et G.L. Kennedy, Jr. 1993b. Dimethylformamide pharmacokinetics following inhalation exposures in monkeys, *Drug Chem. Toxicol.* 16: 53-79.

Hurtt, M.E., K.T. McCooey, M.E. Placke et G.L. Kennedy. 1991. Ten-day repeated-exposure inhalation study of dimethylformamide (DMF) in cynomolgus monkeys, *Toxicol. Lett.* 59: 229-237.

Hurtt, M.E., M.E. Placke, J.M. Killinger, A.W. Singer et G.L. Kennedy, Jr. 1992. 13-week inhalation toxicity study of dimethylformamide (DMF) in cynomolgus monkeys, *Fundam. Appl. Toxicol.* 18: 596-601.

Ichinotsubo, D., H. Mower et M. Mandel. 1981. Mutagen testing of a series of paired compounds with the Ames *Salmonella* testing system. *In :* F.J. de Serres et J. Ashby (éds), *Evaluation of short-term tests for carcinogens, Report of the International Collaborative Program*, Elsevier, New York (N.Y.), *Prog. Mutat. Res.* 1: 298-301.

Imazu, K., K. Fujishiro et N. Inoue. 1992. Effects of dimethylformamide on hepatic microsomal monooxygenase system and glutathione metabolism in rats, *Toxicology* 72: 41-50.

Imazu, K., K. Fujishiro et N. Inoue. 1994. Liver injury and alterations of hepatic microsomal monooxygenase system due to dimethylformamide (DMF) in rats, *Fukuoka Acta Med.* 85(5): 147-153.

INRP (Inventaire national des rejets de polluants). 1996. *Summary report 1996*, Canadian Environmental Protection Act, Environnement Canada, ministère des Approvisionnements et Services, Ottawa (Ont.) (Catalogue No. EN40-495/1-1996E).

Ito, N. 1982. Unscheduled DNA synthesis induced by chemical carcinogens in primary cultures of adult rat hepatocytes, *Mie Med. J.* 32(1): 53-60.

Johnson, W.W. et M.T. Finley. 1980. *Handbook of acute toxicity of chemicals to fish and aquatic invertebrates*, U.S. Department of the Interior, Washington (D.C.), 83 p. (Fish and Wildlife Service Resource Publication 137).

Jotz, M.M. et A.D. Mitchell. 1981. Effects of 20 coded chemicals on the forward mutation frequency at the thymidine kinase locus in L5178Y mouse lymphoma cells. *In :* F.J. de Serres et J. Ashby

(éds), *Evaluation of short-term tests for carcinogens, Report of the International Collaborative Program*, Elsevier, New York (N.Y.), *Prog. Mutat. Res.* 1: 580-593.

Kaiser, K.L.E. et V.S. Palabrica. 1991. *Photobacterium phosphoreum* toxicity data index, *Water Pollut. Res. J. Can.* 26(3): 361-431.

Kang-De, C. et Z. Hui-Lan. 1981. Observation on the effects of dimethylformamide on human health. *In :* Abstracts of the 9th International Congress on Occupational Health in the Chemical Industry, Assouan (Égypte), 15-17 septembre 1981, p. 22-23 [cité dans OMS, 1991].

Kelly, T.J., M. Ramamurthi, A.J. Pollack, C.W. Spicer et L.T. Culpitt. 1993. *Ambient concentration summaries for Clean Air Act Title III Hazardous Air Pollutants*, U.S. Environmental Protection Agency, Washington (D.C.) (Contract No. 68-D80082).

Kelly, T.J., R. Mukund, C.W. Spicer et A.J. Pollack. 1994. Concentrations and transformations of hazardous air pollutants. What we know et don't know about the CAAA's 189 hazardous air pollutants, *Environ. Sci. Technol.* 28(8): 378A-387A.

Kennedy, G.L., Jr. 1986. Biological effects of acetamide, formamide, and their monomethyl and dimethyl derivatives, *CRC Crit. Rev. Toxicol.* 17: 129-182.

Kennedy, G.L., Jr. et H. Sherman. 1986. Acute and subchronic toxicity of dimethylformamide and dimethylacetamide following various routes of administration, *Drug Chem. Toxicol.* 9: 147-170.

Kimber, I. et C. Weisenberger. 1989. A murine local lymph node assay for the identification of contact allergens. Assay development and results of an initial validation study, *Arch. Toxicol.* 63: 274-282.

Kirkhart, B. 1981. Micronucleus test on 21 compounds. *In :* F.J. de Serres et J. Ashby (éds), *Evaluation of short-term tests for carcinogens, Report of the International Collaborative Program*, Elsevier, New York (N.Y.), *Prog. Mutat. Res.* 1: 698-704.

Klaunig, J.E., P.J. Goldblatt, D.E. Hinton, M.M. Lipsky et B.F. Trump. 1984. Carcinogen induced unscheduled DNA synthesis in mouse hepatocytes, *Toxicol. Pathol.* 12(2): 119-125.

Kommineni, C. 1973. Pathological studies of aflatoxin fractions and dimethylformamide in MRC rats. Dissertation, University of Nebraska, Omaha (Neb.), décembre 1972 [cité dans OMS, 1991].

Koudela, K. et K. Spazier. 1979. [Effect of dimethylformamide on human peripheral lymphocytes], *Cesk. Hyg.* 24: 432-436 (en tchèque, avec résumé anglais).

Koudela, K. et K. Spazier. 1981. [Results of cytogenetic examination of persons working in the environment of increased concentration of dimethylformamide vapours in the atmosphere], *Prac. Lék.* 33: 121-123 (en tchèque) [cité dans IARC, 1999].

Laity, J.L., I.G. Burstain et B.R. Appel. 1973. Photochemical smog and the atmospheric reactions of solvents. *In :* R.W. Tess (éd.), *Solvents theory and practice*, American Chemical Society, Washington (D.C.), p. 95-112.

Langlois, S. et A. Broche. 1964. *Étude cinétique de l'hydrolyse des amides N,N-disubstitués I. – dimethylformamide,* mémoires présentés à la Société Chimique, n° 148, p. 812-816.

Lauwerys, R.R., A. Kivits, M. Lhoir, P. Rigolet, D. Houbeau, J.P. Buchet et H.A. Roels. 1980. Biological surveillance of workers exposed to dimethylformamide and the influence of skin protection on its percutaneous absorption, *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 45: 189-203.

Leblanc, G.A. et D.C. Surprenant. 1983. The acute and chronic toxicity of acetone, dimethyl formamide and triethylene glycol to *Daphnia magna* (Straus), *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 12: 305-310.

Lei, S. 1998. Communication personnelle. Lettre de S. Lei, Commission canadienne de sûreté nucléaire, à A. Chevrier, Environnement Canada, 11 juin 1998. Examen de la documentation portant sur le DMF.

Lesage, S. 1997. Communication personnelle. Note technique de S. Lesage, Centre canadien des eaux intérieures, Environnement Canada, à B. Elliott, Environnement Canada, 26 novembre 1997. Le devenir du DMF dans l'eau souterraine.

Lesage, S. 1998. Communication personnelle. Notes de S. Lesage, Centre canadien des eaux intérieures, Environnement Canada, à A. Chevrier, Environnement Canada, 10 juin 1998. Examen du rapport d'évaluation préparé en vertu de la LCPE et portant sur la toxicité du N,N-diméthylformamide.

Levin, S.M., D.B. Baker, P.J. Landrigan, S.V. Monaghan, E. Frumin, M. Braithwaite et W. Towne. 1987. Testicular cancer in leather tanners exposed to dimethylformamide, *Lancet* ii: 1153.

Lewis, S.C., W.E. Rinehart, R.E. Schroeder et J.W. Thackara. 1979. Dominant lethal mutagenic bioassay of dimethyl formamide (DMF), *Environ. Mutagen.* 1: 166 (Abstract Ea-7).

Lewis, S.C., R.E. Schroeder et G.L. Kennedy, Jr. 1992. Developmental toxicity of dimethylformamide in the rat following inhalation exposure, *Drug Chem. Toxicol.* 15: 1-14.

Llewellyn, G.C., W.S. Hastings et T.D. Kimbrough. 1974. The effects of dimethylformamide on female Mongolian gerbils, *Meriones unguiculatus, Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 11: 467-473.

Lyle, W.H. 1979. Alcohol interaction with a workplace chemical, *Occup. Health* 5: 265-267.

Lyle, W.H., T.W.M. Spence, W.M. McKinneley et K. Duckers. 1979. Dimethylformamide and alcohol intolerance, *Br. J. Ind. Med.* 36: 63-66.

MacDonald, D.J. 1981. *Salmonella*/microsome tests on 42 coded chemicals. *In :* F.J. de Serres et J. Ashby (éds), *Evaluation of short-term tests for carcinogens, Report of the International Collaborative Program*, Elsevier, New York (N.Y.), *Prog. Mutat. Res.* 1: 285-297.

Mackay, D. 1991. *Multimedia environmental models: The fugacity approach*, Lewis Publishers, Chelsea (Mich.), 257 p.

Mackay, D. et S. Paterson. 1991. Evaluating the multimedia fate of organic chemicals: A Level III fugacity model, *Environ. Sci. Technol.* 25: 427.

Major, J., A. Hudák, G. Kiss, M.G. Jakab, J. Szaniszló, N. Náray, I. Nagy et A. Tompa. 1998. Follow-up biological and genotoxicological monitoring of acrylonitrile- and dimethylformamide-exposed viscose rayon plant workers, *Environ. Mol. Mutagen.* 31: 301-310.

Malley, L.A., T.W. Slone, Jr., C. Van Pelt, G.S. Elliott, P.E. Ross, J.C. Stadler et G.L. Kennedy, Jr. 1994. Chronic toxicity/oncogenicity of dimethylformamide in rats and mice following inhalation exposure, *Fundam. Appl. Toxicol.* 23: 268-279.

Marsella, J.A. 1994. Dimethylformamide. *In :* R.E. Kirk, D.F. Othmer, J.I. Kroschwitz et M. Howe-Grant (éds), *Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology*, 4^{e} éd., vol. 11, John Wiley & Sons, New York (N.Y.), p. 967-976.

Martin, C.N. et A.C. McDermid. 1981. Testing of 42 coded compounds for their ability to induce unscheduled DNA repair synthesis in HeLa cells. *In :* F.J. de Serres et J. Ashby (éds), *Evaluation of short-term tests for carcinogens, Report of the International Collaborative Program*, Elsevier, New York (N.Y.), *Prog. Mutat. Res.* 1: 533-537.

Martire, G., G. Vricella, A.M. Perfumo et F. DeLorenzo. 1981. Evaluation of the mutagenic activity of coded compounds in the Salmonella test. *In :* F.J. de Serres et J. Ashby (éds), *Evaluation of short-term tests for carcinogens, Report of the International Collaborative Program*, Elsevier, New York (N.Y.), *Prog. Mutat. Res.* 1: 271-279.

Massmann, W. 1956. Toxicological investigations on dimethylformamide, *Br. J. Ind. Med.* 13: 51-54.

Matsushima, T., Y. Takamoto, A. Shirai, M. Sawamura et T. Sugimura. 1981. Reverse mutation test on 42 coded compounds with the *E. coli* WP2 system. *In :* F.J. de Serres et J. Ashby (éds), *Evaluation of short-term tests for carcinogens, Report of the International Collaborative Program*, Elsevier, New York (N.Y.), *Prog. Mutat. Res.* 1: 387-395.

McGregor, D.F. 1981. Tier II mutagenic screening of 13 NIOSH priority compounds: N,N-Dimethylformamide (Report No. 33; PB83-13390-0) [cité dans Kennedy, 1986].

McGregor, D.B., A. Brown, P. Cattanach, I. Edwards, D. McBride et W.J. Caspary. 1988. Responses of the L5178Y tk+/tk– mouse lymphoma cell forward mutation assay II: 18 coded chemicals, *Environ. Mol Mutagen.* 11: 91-118.

McQueen, C.A., D.M. Kreiser et G.M. Williams. 1983. The hepatocyte primary culture/DNA repair assay using mouse or hamster hepatocytes, *Environ. Mutagen.* 5(1): 1-8.

McQueen, C.A., B.M. Way et G.M. Williams. 1988. Genotoxicity of carcinogens in human hepatocytes: application in hazard assessment, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 96: 360-366.

Meek, M.E., R. Newhook, R.G. Liteplo et V.C. Armstrong. 1994. Approach to assessment of risk to human health for Priority Substances under the *Canadian Environmental Protection Act, J. Environ. Sci. Health* C12(2): 105-134.

MEEO (ministère de l'Environnement et de l'Énergie de l'Ontario). 1996. Communication personnelle. Notes techniques concernant les données de la Direction de la surveillance et du compte rendu environnemental, transmises à J. Sealy, Division des substances environnementales, Santé Canada.

Mitchell, A.D., C.J. Rudd et W.J. Caspary. 1988. Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at SRI International, *Environ. Mol. Mutagen.* 12 (Suppl. 13): 37-101.

Mohn, G.R., S. Vogels-Bouter et J. van der Horst-van der Zon. 1981. Studies on the mutagenic activity of 20 coded compounds in liquid tests using the multipurpose strain *Escherichia coli* K-12//343/113 and derivatives. *In :* F.J. de Serres et J. Ashby (éds), *Evaluation of short-term tests for carcinogens, Report of the International Collaborative Program*, Elsevier, New York (N.Y.), *Prog. Mutat. Res.* 1: 396-413.

Montelius, J., A. Boman, H. Wahlkvist et J.E. Wahlberg. 1996. The murine local lymph node assay: search for an alternative, more adequate, vehicle than acetone/olive oil (4:1), *Contact Dermatitis* 34: 428-430.

Montelius, J., H. Wahlkvist, A. Boman et J.E. Wahlberg. 1998. Murine local lymph node assay for predictive testing of allergenicity: two irritants caused significant proliferation, *Acta. Derm.-Venereol.* 78: 433-437.

Moore, G. 1999. Communication personnelle (note de service). Division de la gestion des demandes d'homologation et de l'information, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Santé Canada.

Mortelmans, K., S. Haworth, T. Lawlor, W. Speck, B. Tainer et E. Zeiger. 1986. *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals, *Environ. Mutagen.* 7: 1-119.

Mráz, J. et H. Nohová. 1992a. Percutaneous absorption of N,N-dimethylformamide in humans, *Int. Arch. Occup. Health* 64: 79-83.

Mráz, J. et H. Nohová. 1992b. Absorption, metabolism et elimination of N,N-dimethylformamide in humans, *Int. Arch. Occup. Health* 64: 85-92.

Mráz, J., H. Cross, A. Gescher, M.D. Threadgill et J. Flek. 1989. Differences between rodents and humans in the metabolic toxification of N,N-dimethylformamide, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 98: 507-516.

Mráz, J., P. Jheeta, A. Gescher, R. Hyland, K. Thummel et M.D. Threadgill. 1993. Investigation of the mechanistic basis of N,N-dimethylformamide toxicity. Metabolism of N,N-dimethylformamide and its deuterated isotopomers by cytochrome P450 2E1, *Chem. Res. Toxicol.* 6: 197-207.

Myhr, B.C. et W.J. Caspary. 1988. Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at Litton Bionetics, Inc., *Environ. Mol. Mutagen.* 12 (Suppl. 13): 103-194.

Nagao, M. et Y. Takahashi. 1981. Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. *In :* F.J. de Serres et J. Ashby (éds), *Evaluation of short-term tests for carcinogens, Report of the International Collaborative Program*, Elsevier, New York (N.Y.), *Prog. Mutat. Res.* 1: 302-331.

Nakajima, S. 1970. Industrial products and pollution problems, *Nippon Kagaku Kogyo* 18: 2-3.

Nalecz-Jawecki, G. et J. Sawicki. 1999. Spirotox — a new tool for testing the toxicity of volatile compounds, *Chemosphere* 38(14): 3211-3218.

Natarajan, A.T. et A.C. van Kesteren-van Leeuwen. 1981. Mutagenic activity of 20 coded compounds in chromosome aberrations/sister chromatid exchanges assay using Chinese hamster ovary (CHO) cells. *In :* F.J. de Serres et J. Ashby (éds), *Evaluation of short-term tests for carcinogens, Report of the International Collaborative Program*, Elsevier, New York (N.Y.), *Prog. Mutat. Res.* 1: 551-559.

NATES Système national d'analyse des tendances de la lutte antipollution (National Analysis of Trends in Emergency Systems). 1997. *N,N-Dimethylformamide*, Direction des urgences environnementales, Environnement Canada, Hull (Qué.).

Nicolas, F., P. Rodineau, J.-M. Rouzioux, I. Tack, S. Chabac et D. Meram. 1990. Fulminant hepatic failure in poisoning due to ingestion of T61, a veterinary euthanasia drug, *Crit. Care Med.* 18: 573-575.

NTP (National Toxicology Program). 1992a. *NTP technical report on toxicity studies of N,N-dimethylformamide (CAS No. 68-12-2) administered by inhalation to F344/N rats and B6C3F$_1$ mice*, National Institutes of Health, Research Triangle Park (N.C.), 44 p. (Toxicity Report Series No. 22; NIH Publication No. 93-3345; NTIS Publication No. PB93-131936).

NTP (National Toxicology Program). 1992b. *Final report on the reproductive toxicity of N,N-dimethylformamide (DMF) (CAS #68-12-2) in CD-1 Swiss mice*, National Institutes of Health, Research Triangle Park (N.C.) (NTIS Publication No. PB93-123842).

OMS (Organisation mondiale de la santé). 1991. *Diméthylformamide*, Programme international sur la sécurité chimique, Genève (Suisse), 124 p. (Critères d'hygiène de l'environnement 114).

Otson, R. et M.E. Meek. 1996. Multimedia exposure for PSL2. Proposition de projet, Santé Canada, Ottawa (Ont.) (projet n° 331312).

Paika, I.J., M.T. Beauchesne, M. Randall, R.R. Schreck et S.A. Latt. 1981. *In vivo* SCE analysis of 20 coded compounds. *In :* F.J. de Serres et J. Ashby (éds), *Evaluation of short-term tests for carcinogens, Report of the International Collaborative Program*, Elsevier, New York (N.Y.), *Prog. Mutat. Res.* 1: 673-681.

Paoletti, A. et A. Iannaccone. 1982. [Toxicity hazard in a plant producing a synthetic leather], *Ann. Ist. Super. Sanità* 18: 567-570 (en italien, avec résumé anglais).

Paoletti, A., G. Fabri et O. Masci. 1982a. [Alcohol-intolerance due to solvents: comparison between dimethylformamide and trichloroethylene], *Ann. Ist. Super. Sanità* 18 (Suppl.): 1099-1100 (en italien).

Paoletti, A., G. Fabri et P.M. Bettolo. 1982b. [An unusual case of abdominal pain due to dimethylformamide intoxication], *Minerva Med.* 73: 3407-3410 (en italien).

Pellizzarri, E.O. 1977. *The measurement of carcinogenic vapors in ambient atmosphere*, Environmental Sciences Research Laboratory, Office of Research et Development, U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park (N.C.) (Contract No. 68-02-1228).

Perry, D.L., C.C. Chuang, G.A. Jungclaus et J.S. Warner. 1979. *Identification of organic compounds in industrial effluent discharges*, U.S. Environmental Protection Agency, Washington (D.C.), (EPA 600/4-79-016).

Perry, P.E. et E.J. Thomson. 1981. Evaluation of the sister chromatid exchange method in mammalian cells as a screening system for carcinogens. *In :* F.J. de Serres et J. Ashby (éds), *Evaluation of short-term tests for carcinogens, Report of the International Collaborative Program*, Elsevier, New York (N.Y.), *Prog. Mutat. Res.* 1: 560-569.

Peterson, H.G., N. Ruecker, K. Dennison et M. Moody. 1997. Toxicity testing of the compound N,N-dimethylformamide to phytoplankton (green algae, diatoms, and cyanobacteria) and a vascular plant (duckweed). Ébauche. Saskatchewan Research Council, Saskatoon (Sask.) (R-1640-18-E-97).

Pitts, J.N., Jr., D. Grosjean, K. Van Cauwenberghe, J.P. Schmid et D.R. Fitz. 1978. Photooxidation of aliphatic amines under simulated atmospheric conditions: formation of nitrosamines, nitramines, amides and photochemical oxidant, *Environ. Sci. Technol.* 12: 946-953.

Poirier, S.H., M.L. Knuth, C.D. Anderson-Bouchou, L.T. Brooke, A.R. Lima et P.J. Shubat. 1986. Comparative toxicity of methanol and N,N-dimethylformamide to freshwater fish and invertebrates, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 37: 615-621.

Portmann, J.E. et K.W. Wilson. 1971. The toxicity of 140 substances to the brown shrimp and other marine animals, 2nd edition, Ministry of Agriculture, Fisheries et Food, North Wales (R.-U.), 12 p. (Shellfish Information Leaflet 22).

Potter, H.P. 1973. Dimethylformamide-induced abdominal pain et liver injury, *Arch. Environ. Health* 27: 340-341.

Prinn, R., D. Cunnold, R. Rasmussen, P. Simmonds, F. Alyea, A. Crawford, P. Fraser et R. Rosen. 1987. Atmospheric trends in methylchloroform and the global average for the hydroxyl radical, *Science* 238: 945-950.

Purchase, I.F.H., E. Longstaff, J. Ashby, J.A. Styles, D. Anderson, P.A. Lefevre et R.R. Westwood. 1978. An evaluation of 6 short-term tests for detecting organic chemical carcinogens, *Br. J. Cancer* 37: 873-903.

Rajini, P.S., M.K. Krishnakumari et S.K. Majumder. 1989. Cytotoxicity of certain organic solvents and organophosphorus insecticides to the ciliated protozoan *Paramecium caudatum, Microbios* 59: 157-163.

Ramanathan, V., R.J. Cicerone, H.B. Singh et J.T. Kiehl. 1985. Trace gas trends and their potential role in climate change, *J. Geophys. Res.* 90: 5547-5566.

Redlich, C.A., S.W.S. Beckett, J. Sparer, K.W. Barwick, C.A. Riely, H. Miller, S.L. Sigal, S.L. Shalat et M.R. Cullen. 1988. Liver disease associated with occupational exposure to the solvent dimethylformamide, *Ann. Intern. Med.* 108: 680-686.

Redlich, C.A., A.B. West, L. Fleming, L.D. True, M.R. Cullen et C.A. Riely. 1990. Clinical and pathological characteristics of hepatotoxicity associated with occupational exposure to dimethylformamide, *Gastroenterology* 99: 748-757.

Riachi, G., P. Michel, A. François, P. Ducrotte, G. Laffineur, E. Lerebours et R. Colin. 1993. [Acute hepatic effects of exposure to dimethylformamide. Clinical and histological aspects], *Gastroenterol. Clin. Biol.* 17: 611-612 (en français).

Richold, M. et E. Jones. 1981. Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. *In :* F.J. de Serres et J. Ashby (éds), *Evaluation of short-term tests for carcinogens, Report of the International Collaborative Program*, Elsevier, New York (N.Y.), *Prog. Mutat. Res.* 1: 314-322.

Riddick, J.A., W.B. Bunger et T.K. Sakano. 1986. *Techniques of chemistry*, Vol. II. Organic solvents. Properties and methods of purification. 4^{e} éd., John Wiley & Sons, New York (N.Y.), p. 656; 1089-1091.

Robinson, D.E. et A.D. Mitchell. 1981. Unscheduled DNA synthesis response of human fibroblasts, WI-38 cells, to 20 coded chemicals. *In :* F.J. de Serres et J. Ashby (éds), *Evaluation of short-term tests for carcinogens, Report of the International Collaborative Program*, Elsevier, New York (N.Y.), *Prog. Mutat. Res.* 1: 517-527.

Romadina, E.S. 1975. Direct action of microorganisms — one way of increasing the effectiveness of the biological purification of waste waters. *In :* M. Telitchenko (éd.), *Biologicheskoe. Samoochishchenie i Formirovanie Kachestva Vody Materialy Vsesoyuznogo Simpoziuma po Sanitarnoi,* Nauka, Moscou (URSS), p. 110-112.

Rowland, I. et B. Severn. 1981. Mutagenicity of carcinogens and noncarcinogens in the *Salmonella*/microsome test. *In :* F.J. de Serres et J. Ashby (éds), *Evaluation of short-term tests for carcinogens, Report of the International Collaborative Program*, Elsevier, New York (N.Y.), *Prog. Mutat. Res.* 1: 323-332.

Sabljic, A. 1984. Predictions of the nature and strength of soil sorption of organic pollutants by molecular topology, *J. Agric. Food Chem.* 32: 243-246.

Saillenfait, A.M., J.P. Payan, D. Beydon, J.P. Fabry, I. Langonne, J.P. Sabate et F. Gallissot. 1997. Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of N,N-dimethylformamide administered to pregnant rats, *Fundam. Appl. Toxicol.* 39: 33-43.

Salamone, M.F., J.A. Heddle et M. Katz. 1981. Mutagenic activity of 41 compounds in the *in vivo* micronucleus assay. *In :* F.J. de Serres et J. Ashby (éds), *Evaluation of short-term tests for carcinogens, Report of the International Collaborative Program*, Elsevier, New York (N.Y.), *Prog. Mutat. Res.* 1: 686-697.

Salminen, J. 1999. Communication personnelle. Note de service de J. Salminen, Bureau d'innocuité des produits chimiques, Direction des aliments, Direction générale de la protection de la santé, Santé Canada, à G. Long, Section des substances d'intérêt prioritaire, Santé Canada.

Santé Canada. 1994. Loi canadienne sur la protection de l'environnement. *Évaluation des risques pour la santé des humains des substances d'intérêt prioritaire*, ministère des Approvisionnements et Services, Ottawa (Ont.), 36 p. (ISBN 0-662-22126-5).

Santé Canada. 2000. Loi canadienne sur la protection de l'environnement. *Liste des substances d'intérêt prioritaire,* Documentation justificative pour l'évaluation des risques pour la santé du N,N-diméthylformamide.

Sasaki, S. 1978. *The scientific aspects of the chemical substance control law in Japan. Aquatic pollutants: transformation and biological effects*, Pergamon Press, Oxford (R.-U.), 298 p.

Savolainen, H. 1981. Dose-dependent effects of peroral dimethylformamide administration on rat brain, *Acta Neuropathol.* 53: 249-252.

Scott, B. 1998. Fate of N,N-dimethylformamide in the environment. Examen, Institut national de recherche sur les eaux, Environnement Canada, mars 1998.

Sebaugh, J.L., J.D. Wilson, M.W. Tucker et W.J. Adams. 1991. A study of the shape of dose–response curves for acute lethality at low response: A "megadaphnia study", *Risk Anal.* 11: 633-640.

Seiji, K., O. Inoue, S.-X. Cai, T. Kawai, T. Watanabe et M. Ikeda. 1992. Increase in sister chromatid exchange rates in association with occupational exposure to N,N-dimethylformamide, *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 64: 65-67 [cité dans IARC, 1999].

Sheveleva, G.A., E.E. Strekalova et E.M. Chirkova. 1979. A study of the embryotropic, mutagenous and gonadotropic effect of dimethylformamide with exposure by inhalation. *In : The toxicology of new industrial chemicals*, vol. 15. Medizina, Moscou, URSS, p. 1-4.

Sickles, J.E., R.S. Wright, C.R. Sutcliffe, A.L. Blackard et D.P. Dayton. 1980. Smog chamber studies of the reactivity of volatile organic compounds. Présentation à la 73e réunion annuelle de la Air Pollution Control Association of Ontario, Montréal (Qué.), Research Triangle Institute, Research Triangle Park (N.C.) (80-50.1).

Simmon, V.F. et G.F. Shepherd. 1981. Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. *In :* F.J. de Serres et J. Ashby (éds), *Evaluation of short-term tests for carcinogens, Report of the International Collaborative Program*, Elsevier, New York (N.Y.), *Prog. Mutat. Res.* 1: 333-342.

Skopek, T.R., B.M. Andon, D.A. Kaden et W.G. Thilly. 1981. Mutagenic activity of 42 coded compounds using 8-azaguanine resistance as a genetic marker in *Salmonella typhimurium*. *In :* F.J. de Serres et J. Ashby (éds), *Evaluation of short-term tests for carcinogens, Report of the International Collaborative Program*, Elsevier, New York (N.Y.), *Prog. Mutat. Res.* 1: 371-375.

Sram, R.J., K. Landa, N. Hola et I. Roznickova. 1985. The use of the cytogenetic analysis of peripheral lymphocytes as a method for checking the level of MAC in Czechoslovakia, *Mutat. Res.* 147: 322 (résumé 87) [cité dans IARC, 1999].

SRC (Syracuse Research Corporation). 1988. Support for chemical nomination and selection process of the National Toxicology Program, executive summary of data, dimethylformamide (68-12-2) — Draft. Chemical Hazard Assessment Division, Syracuse, N.Y.

SRI International. 1994. CEH data summary: Dimethylformamide — North America. *In : Chemical Economics Handbook* (CEH), SRI International, Menlo Park (Calif.), p. 641.3000 A-G.

Stratton, G.W. 1985. The influence of solvent type on solvent–pesticide interactions in bioassays, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 14: 651-658.

Stratton, G.W. 1987. Toxic effects of organic solvents on the growth of blue-green algae, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 38: 1012-1019.

Stratton, G.W. et T.M. Smith. 1988. Interaction of organic solvents with the green alga *Chlorella pyrenoidosa, Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 40: 736-742.

Stronach, S.M., T. Rudd et J.N. Lester. 1987. Acclimation of anaerobic fluidized beds to two pharmaceutical wastes, *Environ. Technol. Lett.* 8: 673-687.

Szabo, L.G. 1972. Effect of formamide and dimethyl-formamide on germination, *Acta Agron. Acad. Sci. Hung.* 21: 428-430.

Taccola, A., G. Catenacci et A. Baruffini. 1981. Cardiotoxicity of dimethylformamide (DMF). Electrocardiographic findings and continuous electrocardiographic monitoring (Holter), *G. Ital. Med. Lav.* 3: 149-151.

Thé, J.L. 1998. *Carbon disulfide study*. Lakes Environmental Consultants Inc., Waterloo (Ont.).

Thomson, J.A. 1981. Mutagenic activity of 42 coded compounds in the lambda induction assay. *In :* F.J. de Serres et J. Ashby (éds), *Evaluation of short-term tests for carcinogens, Report of the International Collaborative Program*, Elsevier, New York (N.Y.), *Prog. Mutat. Res.* 1: 224-235.

Thonke, M. et W. Dittmann. 1966. Dimethylformamide in biological treatment of sewage, *Fortschr. Wasserchem. Ihrer Grenzgeb.* 4: 277.

Tolot, F., F. Arcadio, J.-P. Lenglet et L. Roche. 1968. [Intoxication by dimethylformamide], *Arch. Mal. Prof. Méd. Trav. Sécur. Soc.* 29: 714-717 (en français).

Tomasini, M., A. Todaro, M. Piazzoni et G.F. Peruzzo. 1983. [Exposure to dimethylformamide: study of 14 cases], *Med. Lav.* 74: 217-220 (en italien, avec résumé anglais).

Topham, J.C. 1980. Do induced sperm-head abnormalities in mice specifically identify mammalian mutagens rather than carcinogens? *Mutat. Res.* 74: 379-387.

Topham, J.C. 1981. Evaluation of some chemicals by the sperm morphology assay. *In :* F.J. de Serres et J. Ashby (éds), *Evaluation of short-term tests for carcinogens, Report of the International Collaborative Program*, Elsevier, New York (N.Y.), *Prog. Mutat. Res.* 1: 718-720.

Trueman, R.W. 1981. Activity of 42 coded compounds in the *Salmonella* reverse mutation test. *In :* F.J. de Serres et J. Ashby (éds), *Evaluation of short-term tests for carcinogens, Report of the International Collaborative Program*, Elsevier, New York (N.Y.), *Prog. Mutat. Res.* 1: 343-350.

Tsuchimoto, T. et B.E. Matter. 1981. Activity of coded compounds in the micronucleus test. *In :* F.J. de Serres et J. Ashby (éds), *Evaluation of short-term tests for carcinogens, Report of the International Collaborative Program*, Elsevier, New York (N.Y.), *Prog. Mutat. Res.* 1: 705-711.

Ursin, C. 1985. Degradation of organic chemicals at trace levels in seawater and marine sediment: the effect of concentration on the initial fractional turnover rate, *Chemosphere* 14: 1539-1550.

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1974. *Proceedings of the Solvent Reactivity Conference*, Research Triangle Park (N.C.), p. 1-34 (EPA-650/3-74-010).

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1986. *Health et environmental effects profile for N,N-dimethylformamide*, Cincinnati (Ohio), 115 p. (EPA/600/X-86/141).

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1999a. Recherche sur le DMF dans STORET; données obtenues auprès de J. Boyd (storet@epamail.epa.gov) le 30 juillet 1999.

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1999b. *Wildlife exposure factors handbook*, vol. I, Office of Research et Development (http://www.epa.gov/ncea/wefh.htm).

Venitt, S. et C. Crofton-Sleigh. 1981. Mutagenicity of 42 coded compounds in a bacterial assay using *Escherichia coli* et *Salmonella typhimurium*. *In :* F.J. de Serres et J. Ashby (éds), *Evaluation of short-term tests for carcinogens, Report of the International Collaborative Program*, Elsevier, New York (N.Y.), *Prog. Mutat. Res.* 1: 351-360.

Walrath, J., W.E. Fayerweather, P.G. Gilby et S. Pell. 1989. A case–control study of cancer among Du Pont employees with potential for exposure to dimethylformamide, *J. Occup. Med.* 31: 432-438.

Walrath, J., W.E. Fayerweather et P. Gilby. 1990. [Case–control study of the incidence of cancers in employees of the Du Pont de Nemours company who have potentially been exposed to dimethylformamide], *Cah. Notes Doc.* 140: 708-712 (en français).

Wang, J.D., M.Y. Lai, J.S. Chen, J.M. Lin, J.R. Chiang, S.J. Shiau et W.S. Chang. 1989. Dimethylformamide induced liver and muscle damage among synthetic leather workers: are hepatitis B carriers more susceptible? *In : Fifth International Congress of Toxicology*, Brighton (R.-U.), 16-21 juillet 1989, p. 143 (résumé 428).

Wang, J.-D., M.-Y. Lai, J.-S. Chen, J.-M. Lin, J.-R. Chiang, S.-J. Shiau et W.-S. Chang. 1991. Dimethylformamide-induced liver damage among synthetic leather workers, *Arch. Environ. Health* 46: 161-166.

Wang, W.C., Y.L. Yung, A.A. Lacis, T. Mo et J.E. Hansen. 1976. Greenhouse effects due to man-made perturbations of trace gases, *Science* 194: 685-689.

Weiss, G. 1971. [Industrial dimethylformamide intoxication and the question of its recognition as an occupational disease], *Zentralbl. Arbeitsmed.* 11: 345-346 (en allemand).

Williams, G.M. 1977. Detection of chemical carcinogens by unscheduled DNA synthesis in rat liver primary cell cultures, *Cancer Res.* 37: 1845-1851.

Wrbitzky, R. 1999. Liver function in workers exposed to N,N-dimethylformamide during the production of synthetic textiles, *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 72(1): 19-25.

Wrbitzky, R. et J. Angerer. 1998. N,N-dimethylformamide — influence of working conditions and skin penetration on the internal exposure of workers in synthetic textile production, *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 71(5): 309-316.

Yang, C., J. Ger, S. Lin, G. Yang et J. Deng. 1994. Abdominal colic occurred in workers in a dye manufacturing plant, *Vet. Hum. Toxicol.* 36: 345 (résumé 28).

Ye, G. 1987. [The effect of dimethylformamide on the frequency of micronuclei in bone marrow polychromatic erythrocytes of mice], Zool. Res. 8: 27-32 (en chinois). Résumé en anglais disponible en ligne auprès de Biosis Previews.

Yonemoto, J. et S. Suzuki. 1980. Relation of exposure to dimethylformamide vapor and the metabolite, methylformamide, in urine of workers, *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 46: 159-165.

Ziegenfuss, P.S., W.J. Renaudette et W.J. Adams. 1986. Methodology for assessing the acute toxicity of chemicals sorbed to sediments: testing the equilibrium partitioning theory. *In :* T.M. Poston et R. Purdy (éds), *Aquatic toxicology and environmental fate*, American Society for Testing and Materials, Philadelphia (Penn.), *Am. Soc. Test. Mater. Spec. Tech. Publ.* 921: 479-493.

ANNEXE A : STRATÉGIES DE RECHERCHE UTILISÉES POUR RELEVER LES DONNÉES PERTINENTES

Effets environnementaux

Nous avons relevé les données utiles à l'évaluation du caractère toxique ou non du DMF pour l'environnement, au sens de la LCPE, à partir des documents actuels de synthèse, des textes publiés de référence et de recherche en ligne menées, entre janvier et mai 1996, dans les bases de données suivantes : Aqualine (1990–1996), ASFA (Aquatic Sciences et Fisheries Abstracts, Cambridge Scientific Abstracts; 1996), BIOSIS (Biosciences Information Services; 1990–1996), CAB (Commonwealth Agriculture Bureaux; 1990–1996), CESARS (Chemical Evaluation Search et Retrieval System, ministère de l'Environnement de l'Ontario et département des Ressources naturelles du Michigan; 1996), Chemical Abstracts (Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio; 1990–1996), CHRIS (Chemical Hazard Release Information System; 1964–1985), Current Contents (Institute for Scientific Information; 1990–1992, 1996), ELIAS (Environmental Library Integrated Automated System [Système automatisé intégré des bibliothèques de l'Environnement], bibliothèque d'Environnement Canada ; janvier 1996), Enviroline (R.R. Bowker Publishing Co.; novembre 1995 – juin 1996), Environmental Abstracts (1975 – février 1996), Environmental Bibliography (Environmental Studies Institute, International Academy à Santa Barbara; 1990–1996), GEOREF (Geo Reference Information System, American Geological Institute; 1990–1996), HSDB (Hazardous Substances Data Bank, U.S. National Library of Medicine; 1990–1996), Life Sciences (Cambridge Scientific Abstracts; 1990–1996), NTIS (National Technical Information Service, département du Commerve des États-Unis, 1990–1996), Pollution Abstracts (Cambridge Scientific Abstracts, U.S. National Library of Medicine; 1990–1996), POLTOX (Cambridge Scientific Abstracts, U.S. National Library of Medicine; 1990–1995), RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, U.S. National Institute for Occupational Safety and Health; 1996), Toxline (U.S. National Library of Medicine; 1990–1996), TRI93 (Toxic Chemical Release Inventory, U.S. Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances; 1993), USEPA-ASTER (Assessment Tools for the Evaluation of Risk, U.S. Environmental Protection Agency; jusqu'au 21 décembre 1994), WASTEINFO (Waste Management Information Bureau of the American Energy Agency; 1973 – septembre 1995) et Water Resources Abstracts (U.S. Geological Survey, département de l'Intérieur des États-Unis; 1990–1996). Une enquête a été menée auprès des industries canadiennes sous le régime de l'article 16 de la LCPE (Environnement Canada, 1997c). Les entreprises étaient tenues de communiquer les informations sur l'utilisation, les rejets, les concentrations environnementales, les effets, etc. du DMF qu'elles avaient en leur possession. On s'est servi de Reveal Alert pour garder un registre permanent des publications scientifiques actuelles concernant les effets possibles du DMF sur l'environnement. Les données obtenues après septembre 1999 n'ont pas été prises en compte dans la présente évaluation.

Effets sur la santé humaine

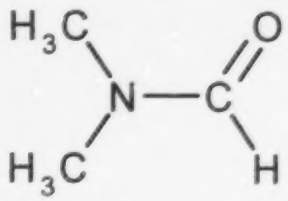
Pour trouver les données utiles à l'estimation des risques possibles d'exposition au DMF pour la santé des humains, on a procédé à des recherches en ligne (en février 1994) dans les bases de données suivantes : AQUAREF (Direction générale des sciences et de l'évaluation des écosystèmes, Environnement Canada), EMBASE (version en ligne de Excerpta Medica) et Pollution Abstracts (Cambridge Scientific Abstracts, U.S. National Library of Medicine). On a ensuite utilisé un profil de diffusion sélective de l'information (DSI) pour déterminer les nouvelles sources de renseignements en

continu. En outre, de nombreux agents provinciaux et représentants des divers secteurs industriels ont été contactés pour obtenir des données de surveillance pertinentes sur les taux d'exposition et leurs effets. Les données utiles à l'évaluation des effets sur la santé humaine ont été relevées et résumées par BIBRA International (1999). Les données obtenues après février 2000 n'ont pas été prises en compte dans la présente évaluation.

Tableau 1. Propriétés physiques et chimiques du DMF

Propriété chimique	Valeur	Référence	Valeurs utilisées dans le calcul de la fugacité
Poids moléculaire	73,09		73,09
Tension de vapeur (Pa à 25 °C)	490	Riddick *et al.*, 1986	490
Solubilité (g/m^3)	Miscible	BUA, 1994	$1,04 \times 10^6$
Log K_{oe}	–1,01	Hansch *et al.*, 1995	–1,01
Constante de la loi de Henry ($Pa \cdot m^3$/mole à 25 °C)	0,0345 0,0075	Bobra, 1999 BUA, 1994	0,0345
Densité (g/mL à 25 °C)	0,9445	OMS, 1991	
Point de fusion (°C)	–60,5	OMS, 1991	–60,5
Point d'ébullition (°C)	153,0	OMS, 1991	
Demi-vie dans l'atmosphère (heures)	~192	Estimée à partir de celle du propane	170
Demi-vie dans l'eau (heures)	18 36	Dojlido, 1979 Ursin, 1985	55
Demi-vie dans le sol (heures)	Présumée équivalente à la demi-vie dans l'eau		55
Demi-vie dans les sédiments (heures)	–		170
Demi-vie dans les sédiments en suspension (heures)	–		55
Demi-vie dans les poissons (heures)	–		55
Demi-vie dans les aérosols (heures)	–		5

Nom selon l'UICPA : N,N-diméthylformamide
Famille chimique : amides



Synonymes : DMF, DMFA, DMF-DMA, diméthylamide de l'acide formique, N,N-diméthylamide de l'acide formique, N-formyldiméthylamine, diméthylacétal, amide de l'acide formique, N,N-diméthyle, N,N-diméthylméthanamide (Anonyme, 1981; SRC, 1988; Gescher, 1990; OMS, 1991; BUA, 1994; CCOHS, 1997a,b)

Figure 1. Structure chimique et identité du N,N-diméthylformamide (DMF)

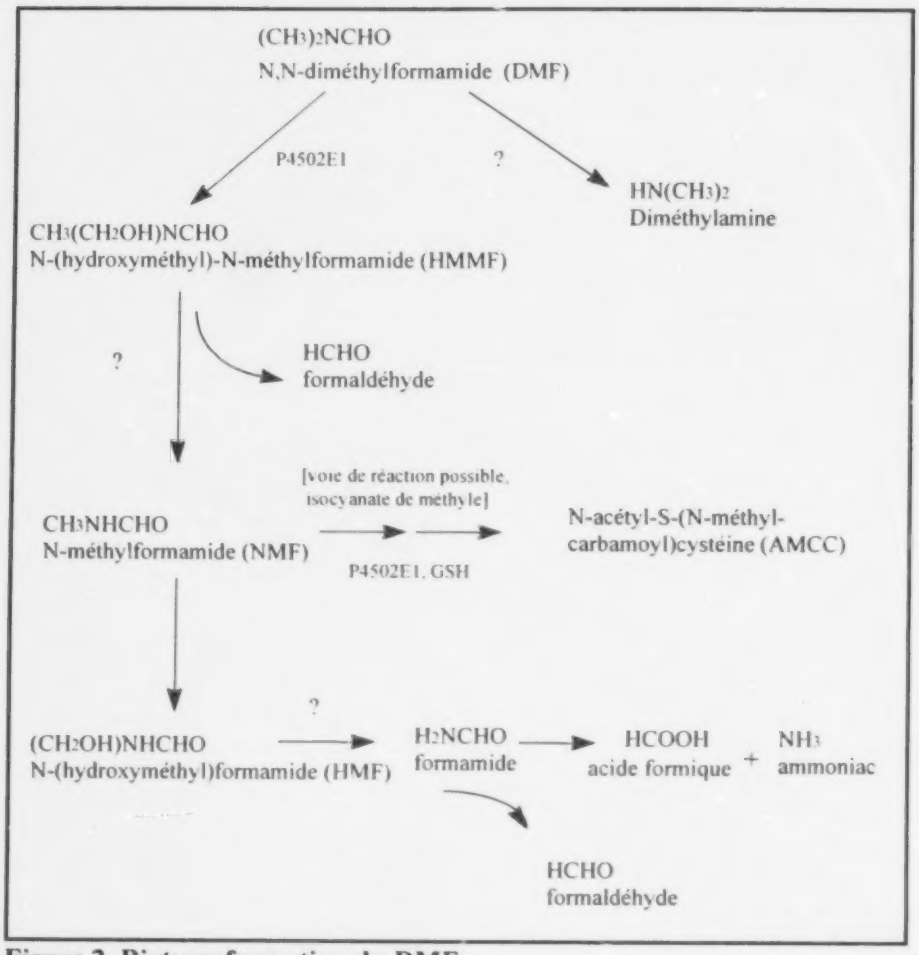


Figure 2. Biotransformation du DMF
(Adapté de OMS, 1991; Gescher, 1993)

Tableau 2. Toxicité du DMF pour divers organismes

Espèce	Nom latin	Paramètre d'évaluation	Résultat	Référence
Bactérie	*Vibrio fischeri*	CE_{50}, 5 min., baisse de luminescence	20 000 mg/L	Curtis *et al.*, 1982
Bactérie	*Vibrio fischeri*	CI_{50}, 15 min., inhibition de luminescence CI_{25}, 15 min., inhibition de luminescence	13 260–14 830 mg/L 5 830–6 730 mg/L	Harwood, 1997a,b
Protozoaire	*Paramecium caudatum*	CL_{50}, 4 h., mortalité	20 465 mg/L	Rajini *et al.*, 1989
Protozoaire	*Spirostomum ambiguum*	CE_{50}, 24 h., déformations CL_{50}, 24 h., mortalité CE_{50}, 48 h., déformations CL_{50}, 48 h., mortalité	9 870 mg/L 31 700 mg/L 8 190 mg/L 19 700 mg/L	Nalecz-Jawecki et Sawicki, 1999
Cyanophycée	*Nostoc* sp.	CE_{50}, 10–14 j., inhibition de la croissance	<480 mg/L	Stratton, 1987
Cyanophycée	*Anabaena* sp.	CE_{50}, 10–14 j., inhibition de la croissance	<480 mg/L	Stratton, 1987
Cyanophycée	*Anabaena cylindrica*	CE_{50}, 10–14 j., inhibition de la croissance	<480 mg/L	Stratton, 1987
Cyanophycée	*Anabaena variabilis*	CE_{50}, 10–14 j., inhibition de la croissance	<480 mg/L	Stratton, 1987
Cyanophycée	*Anabaena inaequalis*	CE_{50}, 10–14 j., inhibition de la croissance	5 700 mg/L	Stratton, 1987
Cyanophycée	*Anabaena flos-aquae*	CI_{25}, 48 h., inhibition de la croissance	15 100 mg/L	Peterson *et al.*, 1997
Cyanophycée	*Microcystis aeruginosa*	CI_{25}, 48 h., inhibition de la croissance	7 000 mg/L	Peterson *et al.*, 1997
Cyanophycée	*Oscillatoria* sp.	CI_{25}, 48 h., inhibition de la croissance	10 400 mg/L	Peterson *et al.*, 1997
Diatomée	*Nitzschia* sp.	CI_{25}, 48 h., inhibition de la croissance	6 200 mg/L	Peterson *et al.*, 1997
Algue verte	*Selenastrum capricornutum*	CI_{25}, 48 h., inhibition de la croissance	7 700 mg/L	Peterson *et al.*, 1997
Algue verte	*Selenastrum capricornutum*	CI_{25}, 72 h., croissance du nombre de cellules	3 420–6 280 mg/L	Harwood, 1997a,c
Algue verte	*Selenastrum capricornutum*	Croissance au jour 4	Inhibition à 5 000 mg/L	El Jay, 1996
Algue verte	*Selenastrum capricornutum*	Croissance au jour 4	Stimulation à 1 000 mg/L	El Jay, 1996
Algue verte	*Chlorella vulgaris*	Croissance au jour 4	Inhibition à 10 000 mg/L	El Jay, 1996
Algue verte	*Chlorella vulgaris*	Croissance au jour 4	Stimulation à 1 000 mg/L	El Jay, 1996
Algue verte	*Chlorella pyrenoidosa*	CE_{50}, 10-14 j., réduction de la croissance	8 900 mg/L	Stratton et Smith, 1988
Lenticule	*Lemna minor*	CI_{25}, 7 j., inhibition de la croissance	4 900 mg/L	Peterson *et al.*, 1997
Daphnie	*Daphnia magna*	CE_{50} aiguë, 48 h., immobilisation	14 500 mg/L	Poirier *et al.*, 1986
Daphnie	*Daphnia magna*	CE_{50} aiguë, 48 h., survie et mortalité	15 700 mg/L	Adams et Heidolph, 1985
Daphnie	*Daphnia magna*	CL_{50} aiguë, 48 h., mortalité	14 400 mg/L	Ziegenfuss *et al.*,

Espèce	Nom latin	Paramètre d'évaluation	Étendue	Références
				1986
Daphnie	*Daphnia magna*	CL_{50} aiguë, 48 h., mortalité	14 530 mg/L	Call *et al.*, 1983
Daphnie	*Daphnia magna*	CE_{50} aiguë, 48 h., immobilisation	13 100 mg/L	Sebaugh *et al.*, 1991
Daphnie	*Daphnia magna*	CE_{50} chronique, 21 j., survie et mortalité	3 721 mg/L	Adams et Heidolph, 1985
Daphnie	*Daphnia magna*	CSEO/CMEO chronique, 21 j., survie et mortalité	1 500–3 000 mg/L	Adams et Heidolph, 1985
Daphnie	*Daphnia magna*	CSEO chronique, 28 j., survie et mortalité	1 140 mg/L	Leblanc et Surprenant, 1983
Daphnie	*Daphnia magna*	CE_{50} aiguë, 48 h., survie et mortalité	12 400 mg/L	Leblanc et Surprenant, 1983
Larve d'insecte	*Paratanytarsus parthenogeneticus*	CE_{50}, 48 h.	36 200 mg/L	Poirier *et al.*, 1986
Larve d'insecte	*Tanytarsus dissimilis*	CL_{50}, 48 h.	36 000 mg/L	Call *et al.*, 1983
Larve d'insecte	*Chironomus tentans*	CL_{50} aiguë, 48 h., mortalité	33 500 mg/L	Ziegenfuss *et al.*, 1986
Crevette	*Crangon crangon*	CL_{50}	>100 mg/L	Portmann et Wilson, 1971
Truite arc-en-ciel	*Oncorhynchus mykiss*	CL_{50} aiguë, 96 h., mortalité	9 800–12 000 mg/L	Johnson et Finley, 1980; Call *et al.*, 1983; Poirier *et al.*, 1986
Poisson zèbre	*Brachydanio rerio*	CL_{50} aiguë, 96 h., mortalité	8 840 mg/L	Groth *et al.*, 1994
Tête-de-boule	*Pimephales promelas*	CL_{50} aiguë, 96 h., mortalité	9 080–11 400 mg/L	Batchelder, 1976; Call *et al.*, 1983; Poirier *et al.*, 1986
Crapet arlequin	*Lepomis macrochirus*	CL_{50} aiguë, 96 h., mortalité	7 100–7 500 mg/L	Call *et al.*, 1983; Poirier *et al.*, 1986
Champignon tellurique	*Sclerotinia homeocarpa*	CE_{50}, inhibition de la croissance, comparée à la croissance d'un témoin : 50–70 mm	4 840 mg/L	Stratton, 1985
Champignon tellurique	*Pythium ultimum*	CE_{50}, inhibition de la croissance, comparée à la croissance d'un témoin : 50–70 mm	10 250 mg/L	Stratton, 1985
Champignon tellurique	*Pestalotia* sp.	CE_{50}, inhibition de la croissance, comparée à la croissance d'un témoin : 50–70 mm	5 970 mg/L	Stratton, 1985
Semences de blé et de haricot		Inhibition de la germination	50 000 mg/L	Szabo, 1972
Rat		CSEO par inhalation, 2 ans, 6 h./j., 5 j./sem.; modification de la masse corporelle et des paramètres chimiques cliniques	75 mg/m^3	Malley *et al.*, 1994

Tableau 3. Concentrations avec effet observé et concentrations admissibles pour le DMF, exposition par inhalation

Étude (référence)	Concentration avec effet observé	Données pour le calcul de la concentration admissible		Concentration admissible[1]		
		Dose	Réaction	Estimations des paramètres		Qualité de l'ajustement
Essais relatifs aux effets subchroniques						
Souris B6C3F1 10 mâles et 10 femelles par groupe 0, 50, 100, 200, 400, 800 ppm, 6 h./j., 5 j./sem., pendant 13 sem. (NTP, 1992a)	CMEO = 50 ppm, fondée sur l'augmentation du poids relatif du foie chez les deux sexes et sur l'hypertrophie des cellules hépatiques chez les mâles	témoin 50 ppm 100 ppm 200 ppm 400 ppm 800 ppm	Mâles, incidence (gravité) de l'hypertrophie centrolobulaire des cellules hépatiques : 0/10 4/10 (1,8) 9/10 (1,3) 10/10 (2,0) 10/10 (2,0) 10/10 (2,0)	CA_{05} = 8,5 ppm sauf groupes de 400 et 800 ppm	CAI_{05}, 95 % = 2,5 ppm sauf groupes de 400 et 800 ppm	Khi-carré (1) = 0,004 valeur de p = 0,99
				CA_{05} ajustée = 1,51 ppm	CAI_{05} ajustée, 95 % = 0,44 ppm	
		témoin 50 ppm 100 ppm 200 ppm 400 ppm 800 ppm	Femelles, incidence (gravité) de l'hypertrophie centrolobulaire des cellules hépatiques : 0/10 0/10 10/10 (1,3) 10/10 (1,9) 10/10 (2,0) 10/10 (2,0)	CA_{05} = 17,9 ppm sauf groupes à 200, 400 et 800 ppm	CAI_{05}, 95 %= 8,1 ppm sauf groupes à 200, 400 et 800 ppm	Khi-carré (1) =7,5 valeur de p = 0,01
				CA_{05} ajustée = 3,19 ppm sauf groupes à 200, 400 et 800 ppm	CAI_{05} ajusté, 95 % = 1,45 ppm sauf groupes à 200, 400 et 800 ppm	
Essais de la toxicité chronique et de la cancérogénicité						

Étude (référence)	Concentration avec effet observé	Données pour le calcul de la concentration admissible		Concentration admissible[1]		
		Dose	Réaction	Estimations des paramètres		Qualité de l'ajustement
Rat Crl:CD BR 87 mâles et 87 femelles par groupe 0, 25, 100, 400 ppm, 6 h./j., 5 j./sem., pendant 2 ans (Malley *et al.*, 1994)	CMEO = 25 ppm, fondée sur une augmentation significative de l'hypertrophie centrolobulaire des cellules hépatiques (chez les deux sexes), une augmentation significative de l'accumulation hépatique de lipofuscine et d'hémosidérine (chez les deux sexes) et de la nécrose unicellulaire hépatique (femelles seulement) CSEO = 25 ppm	témoin (n = 60) 25 ppm (n = 59) 100 ppm (n = 59) 400 ppm (n = 62)	femelles, accumulation hépatique de lipofuscine et d'hémosidérine : 8 % 7 % 22 % ($p < 0,05$) 61 % ($p < 0,05$)	CA_{05} = 37,0 ppm	CAI_{05}, 95 % = 19,8 ppm	Khi-carré (1) = 1,01 valeur de p = 0,31
				CA_{05} ajustée = 6,61 ppm	CAI_{05} ajustée, 95 % = 3,54 ppm	
		témoin (n = 57) 25 ppm (n = 59) 100 ppm (n = 58) 400 ppm (n = 60)	mâles, accumulation hépatique de lipofuscine et d'hémosidérine : 4 % 4 % 17 % ($p < 0,05$) 58 % ($P < 0,05$)	CA_{05} = 41,4 ppm	CAI_{05}, 95 % = 21,9 ppm	Khi-carré (1) =0,84 valeur de p = 0,36
				CA_{05} ajustée = 7,39 ppm	CAI_{05} ajustée, 95 % = 3,91 ppm	
		témoin (n = 17) 25 ppm (n = 19) 100 ppm (n = 21) 400 ppm (n = 26)	mâles, poids relatif du foie : 2,87 2,81 3,28 3,58 ($p < 0,05$)	CA_{05} = 44,5 ppm	CAI_{05}, 95 % = 23,7 ppm	F(1,79) = 2,09 valeur de p = 0,15
				CA_{05} ajustée = 7,95 ppm	CAI_{05} ajustée, 95 % = 4,23 ppm	
		témoin (n = 57) 25 ppm (n = 59) 100 ppm (n = 58) 400 ppm (n = 60)	mâles, foyers hépatiques de modifications (cellules claires) : 11 % 8 % 22 % ($p < 0,05$) 35 % ($p < 0,05$)	CA_{05} = 5,7 ppm	CAI_{05}, 95 % = 37,8 ppm	Khi-carré (2) = 1,71 valeur de p = 0,42
				CA_{05} ajustée = 10,3 ppm	CAI_{05} ajustée, 95 % = 6,75 ppm	

Étude (référence)	Concentration avec effet observé	Données pour le calcul de la concentration admissible		Concentration admissible[1]		
		Dose	Réaction	Estimations des paramètres		Qualité de l'ajustement
		témoin (n = 60) 25 ppm (n = 59) 100 ppm (n = 59) 400 ppm (n = 62)	femelles, foyers hépatiques de modifications (cellules claires) : 5 % 5 % 14 % 24 % ($p < 0,05$)	CA_{05} = 84,3 ppm	CAI_{05}, 95 % = 53,4 ppm	Khi-carré (2) = 0,77 valeur de p = 0,68
				CA_{05} ajustée = 15,1 ppm	CAI_{05} ajustée, 95 % = 9,54 ppm	
		témoin (n = 22) 25 ppm (n = 14) 100 ppm (n = 12) 400 ppm (n = 23)	femelles, poids relatif du foie : 3,12 3,43 3,33 3,86 ($p < 0,05$)	CA_{05} = 101,6 ppm	CAI_{05}, 95 % = 46,2 ppm	F(1,67) = 1,12 valeur de p = 0,29
				CA_{05} ajustée = 18,1 ppm	CAI_{05} ajustée, 95 % = 8,25 ppm	
		témoin (n = 57) 25 ppm (n = 59) 100 ppm (n = 58) 400 ppm (n = 60)	mâles, hypertrophie centrolobulaire des cellules hépatiques : 0 0 5 % ($p < 0,05$) 30 % ($p < 0,05$)	CA_{05} = 118,7 ppm	CAI_{05}, 95 % = 56,4 ppm	Khi-carré (1) = 0,65 valeur de p = 0,42
				CA_{05} ajustée = 21,2 ppm	CAI_{05} ajustée, 95 % = 10,1 ppm	
		témoin (n = 60) 25 ppm (n = 59) 100 ppm (n = 59) 400 ppm (n = 62)	femelles, hypertrophie centrolobulaire des cellules hépatiques : 0 0 3 % ($p < 0,05$) 40 % ($p < 0,05$)	CA_{05} = 126,7 ppm	CAI_{05}, 95 % = 77,7 ppm	Khi-carré (1) = 0,13 valeur de p = 0,72
				CA_{05} ajustée = 22,6 ppm	CAI_{05} ajustée, 95 % = 13,9 ppm	
		témoin (n = 60) 25 ppm (n = 59) 100 ppm (n = 59) 400 ppm (n = 62)	femelles, nécrose unicellulaire hépatique 0 0 5 % ($p < 0,05$) 18 % ($p < 0,05$)	CA_{05} = 126,9 ppm	CAI_{05}, 95 % = 72,9 ppm	Khi-carré (1) = 0,78 valeur de p = 0,38
				CA_{05} ajustée = 22,7 ppm	CAI_{05} ajustée, 95 % = 13,0 ppm	

Étude (référence)	Concentration avec effet observé	Données pour le calcul de la concentration admissible		Concentration admissible[1]		
		Dose	Réaction	Estimations des paramètres		Qualité de l'ajustement
Souris Crl:CD 1 (ICR)BR 78 mâles et 78 femelles par groupe 0, 25, 100, 400 ppm, 6 h./j., 5 j./sem., pendant 18 mois (Malley *et al.*, 1994)	CMEO = 25 ppm, fondée sur l'hypertrophie centrolobulaire des cellules hépatiques (mâles), la nécrose unicellulaire hépatique (mâles et femelles) et l'hyperplasie des cellules de Kupffer/ accumulation de pigments (mâles)	témoin (n = 61) 25 ppm (n = 63) 100 ppm (n = 61) 400 ppm (n = 63)	femelles, nécrose unicellulaire hépatique : 29 % 44 % ($p < 0,05$) 70 % ($p < 0,05$) 76 % ($p < 0,05$)	CA_{05} = 16,8 ppm CA_{05} = 5,9 ppm sauf groupe à 400 ppm	CAI_{05}, 95 % = 11,9 ppm CAI_{05}, 95 % = 4,1 ppm sauf groupe à 400 ppm	Khi-carré (2) = 9,7 valeur de p = 0,00 (Khi-carré (1) = 0,02 valeur de p = 0,88)
				CA_{05} ajustée = 3,00 ppm CA_{05} = 1,05 ppm sauf groupe à 400 ppm	CAI_{05} ajustée, 95 % = 2,13 ppm CAI_{05}, 95 % = 0,73 ppm sauf groupe à 400 ppm	
		témoin (n = 60) 25 ppm (n = 62) 100 ppm (n = 60) 400 ppm (n = 59)	mâles, nécrose unicellulaire hépatique : 24 % 59 % ($p < 0,05$) 68 % ($p < 0,05$) 87 % ($p < 0,05$)	CA_{05} = 10,8 ppm	CAI_{05}, 95 % = 7,8 ppm	Khi-carré (2) = 13,4 valeur de p = 0,00
				CA_{05} ajustée = 1,93 ppm	CAI_{05} ajustée, 95 % = 1,39 ppm	
		témoin (n = 60) 25 ppm (n = 62) 100 ppm (n = 60) 400 ppm (n = 59)	mâles, hyperplasie des cellules de Kupffer / accumulation de pigments : 22 % 52 % ($p < 0,05$) 60 % ($p < 0,05$) 86 % ($p < 0,05$)	CA_{05} = 11,1 ppm	CAI_{05}, 95 % = 8,2 ppm	Khi-carré (2) = 7,5 valeur de p = 0,02
				CA_{05} ajustée = 1,98 ppm	CAI_{05} ajustée, 95 % = 1,46 ppm	
		témoin (n = 61) 25 ppm (n = 63) 100 ppm (n = 61) 400 ppm (n = 63)	femelles, hyperplasie des cellules de Kupffer / accumulation de pigments : 51 % 57 % 71 % ($p < 0,05$) 89 % ($p < 0,05$)	CA_{05} = 13,4 ppm	CAI_{05}, 95 % = 9,3 ppm	Khi-carré (2) = 0,35 valeur de p = 0,84

Étude (référence)	Concentration avec effet observé	Données pour le calcul de la concentration admissible		Concentration admissible[1]		
		Dose	Réaction	Estimations des paramètres		Qualité de l'ajustement
				CA_{05} ajustée = 2,39 ppm	CAI_{05} ajustée, 95 % = 1,66 ppm	
		témoin (n = 60) 25 ppm (n = 62) 100 ppm (n = 60) 400 ppm (n = 59)	mâles, hypertrophie centrolobulaire des cellules hépatiques : 0 8 % ($p < 0,05$) 41 % ($p < 0,05$) 52 % ($p < 0,05$)	CA_{05} = 18,9 ppm	CAI_{05}, 95 % = 15,3 ppm	Khi-carré (2) = 0,77 valeur de p = 0,00 (Khi-carré (0) = 0,00 valeur de p = 1,00)
				CA_{05} ajustée = 3,38 ppm CA_{05} = 2,93 ppm sauf groupe à 400 ppm	CAI_{05} ajustée, 95 % = 0,95 ppm CAI_{05}, 95 % = 1,48 ppm sauf groupe à 400 ppm	
		témoin (n = 61) 25 ppm (n = 63) 100 ppm (n = 61) 400 ppm (n = 63)	femelles, hypertrophie centrolobulaire des cellules hépatiques : 0 6 % 19 % ($p < 0,05$) 54 % ($p < 0,05$)	CA_{05} = 25,1 ppm	CAI_{05}, 95 % = 19,9 ppm	Khi-carré (2) = 0,39 valeur de p = 0,82
				CA_{05} ajustée = 4,48 ppm	CAI_{05} ajustée, 95 % = 3,55 ppm	
		témoin (n = 31) 25 ppm (n = 42) 100 ppm (n = 38) 400 ppm (n = 36)	mâles, poids relatif du foie : 5,85 5,94 7,06 ($p < 0,05$) 7,80 ($p < 0,05$)	CA_{05} = 65,6 ppm	CAI_{05}, 95 % = 37,5 ppm	F(1,143) = 1,94 valeur de p = 0,17
				CA_{05} ajustée = 11,7 ppm	CAI_{05} ajustée, 95 % = 6,69 ppm	
		témoin (n = 42) 25 ppm (n = 35) 100 ppm (n = 36) 400 ppm (n = 47)	femelles, poids relatif du foie : 5,59 5,71 5,99 6,35 ($p < 0,05$)	CA_{05} = 144,7 ppm	CAI_{05}, 95 % = 76,3 ppm	F(1,156) = 0,34 valeur de p = 0,56
				CA_{05} ajustée = 25,8 ppm	CAI_{05} ajustée, 95 % = 13,6 ppm	

[1] Ajustée pour tenir compte de l'extrapolation de l'exposition intermittente (heures/jour, jours/semaine) à l'exposition continue. U

Tableau 4. Concentrations avec effet observé et concentrations admissibles pour le DMF, exposition par ingestion

Étude (référence)	Concentration avec effet observé	Données pour le calcul de la concentration admissible		Concentration admissible		
		Dose	Réaction	Estimations des paramètres		Qualité de l'ajustement
Essais relatifs aux effets subchroniques						
Rats Wistar 25 mâles et 25 femelles par groupe Administration par voie orale pendant 15 semaines (Becci *et al.*, 1983)	CMEO = 69 mg/kg-m.c. par jour, fondée sur une augmentation significative du poids relatif du foie chez les femelles exposées aux deux concentrations les plus élevées (CSEO = 20 mg/kg-m.c. par jour)	témoin (n = 25) 18 mg/kg-m.c. par jour (n = 23) 61 mg/kg-m.c. par jour (n = 25) 210 mg/kg-m.c. par jour (n = 23)	mâles, poids relatif du foie : 4,30 ± 0,09 4,51 ± 0,11 4,59 ± 0,08 4,99 ± 0,10 ($p < 0,05$)	CA_{05} = 23,1 mg/kg-m.c. par jour	CAI_{05}, 95 % = 12,7 mg/kg-m.c. par jour	$F(1,92) = 0,73$ valeur de p = 0,39
		témoin (n = 25) 20 mg/kg-m.c. par jour (n = 25) 69 mg/kg-m.c. par jour (n = 24) 235 mg/kg-m.c. par jour (n = 24)	femelles, poids relatif du foie : 3,86 ± 0,06 3,89 ± 0,08 4,24 ± 0,12 ($p < 0,05$) 5,00 ± 0,12 ($p < 0,05$)	CA_{05} = 35,9 mg/kg-m.c. par jour	CAI_{05}, 95 % = 15,7 mg/kg-m.c. par jour	$F(1,94) = 0,13$ valeur de p = 0,72
Souris CD-1 30 mâles et 30 femelles par groupe Administration par voie orale pendant 17 semaines (Becci *et al.*, 1983)	CMEO = 96 mg/kg-m.c. par jour, fondée sur une augmentation statistiquement significative du poids relatif du foie chez les femelles CSEO = 28 mg/kg-m.c. par jour	témoin (n = 30) 22 mg/kg-m.c. par jour (n = 28) 70 mg/kg-m.c. par jour (n = 29) 246 mg/kg-m.c. par jour (n = 29)	mâles, poids relatif du foie : 5,3 ± 0,1 5,6 ± 0,1 5,8 ± 0,1 6,6 ± 0,1 ($p < 0,01$)	CA_{05} = 21,3 mg/kg-m.c. par jour	CAI_{05}, 95 % = 7,6 mg/kg-m.c. par jour	$F(1,112) = 1,17$ valeur de p = 0,28
		témoin (n = 30) 28 mg/kg-m.c. par jour (n = 29) 96 mg/kg-m.c. par jour (n = 29) 326 mg/kg-m.c. par jour (n = 30)	femelles, poids relatif du foie : 5,1 ± 0,2 5,5 ± 0,1 5,9 ± 0,1 ($p < 0,01$) 6,6 ± 0,3 ($p < 0,01$)	CA_{05} = 36,8 mg/kg-m.c. par jour	CAI_{05}, 95 % = 21,3 mg/kg-m.c. par jour	$F(1,114) = 0,14$ valeur de p = 0,71